



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0121761
(43) 공개일자 2023년08월21일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07D 471/04 (2006.01) A61K 31/517 (2006.01)
A61P 1/16 (2006.01) A61P 11/00 (2006.01)
A61P 43/00 (2006.01) C07C 57/15 (2006.01)
- (52) CPC특허분류
C07D 471/04 (2022.08)
A61K 31/517 (2013.01)
- (21) 출원번호 10-2023-7020570
- (22) 출원일자(국제) 2021년11월19일
심사청구일자 없음
- (85) 번역문제출일자 2023년06월19일
- (86) 국제출원번호 PCT/US2021/072510
- (87) 국제공개번호 WO 2022/109598
국제공개일자 2022년05월27일
- (30) 우선권주장
63/116,042 2020년11월19일 미국(US)

- (71) 출원인
플라이언트 테라퓨틱스, 인크.
미국 94080 캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260
- (72) 발명자
차, 제이컵
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크.
내
레프테리스, 카테리나
미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 리틀필드 애비뉴 260 플라이언트 테라퓨틱스, 인크.
내
(뒷면에 계속)
- (74) 대리인
양영준, 이상남

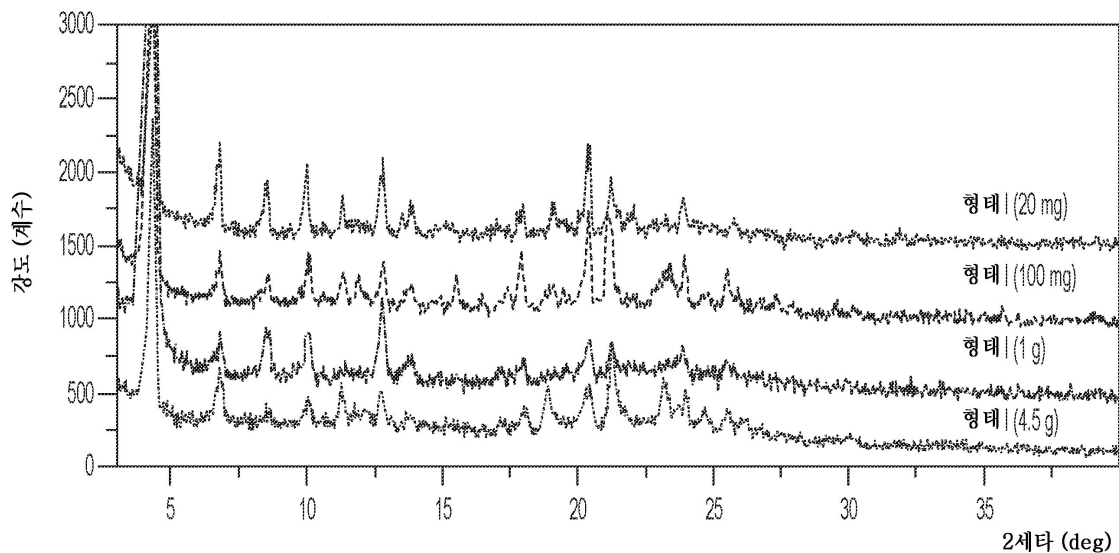
전체 청구항 수 : 총 83 항

(54) 발명의 명칭 **인테그린 억제제 및 그의 용도**

(57) 요약

인테그린 억제제, 그의 조성물 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다. 억제제의 염의 결정질 형태가 또한 결정질 형태의 제조 방법과 함께 기재되어 있다. 결정질 형태에 대해 X선 분말 회절 데이터, 열중량측정 분석 및 시차 주사 열량측정 데이터가 제공된다. 인테그린 억제제는 특히 섬유화 질환의 치료에 유용하다.

대표도



(52) CPC특허분류

A61P 1/16 (2018.01)
A61P 11/00 (2018.01)
A61P 43/00 (2018.01)
C07C 57/15 (2013.01)
C07B 2200/13 (2013.01)

(72) 발명자

치, 가오

미국 08512 뉴저지 크랜버리 타운쉽 세다브룩 드라
이브 6 제이-스타 리서치 인크. 내

왕, 췌

미국 08512 뉴저지 크랜버리 타운쉽 세다브룩 드라
이브 6 제이-스타 리서치 인크. 내

자오, 다롄

미국 08512 뉴저지 크랜버리 타운쉽 세다브룩 드라
이브 6 제이-스타 리서치 인크. 내

명세서

청구범위

청구항 1

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염 또는 그의 용매화물의 결정질 형태.

청구항 2

제1항에 있어서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 포스페이트 염의 결정질 형태인 결정질 형태.

청구항 3

제2항에 있어서, 하기를 포함하는 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태:

- a. 약 4.31, 약 6.76, 약 18.89, 약 21.29 및 약 23.16도의 각도 2-세타에서의 피크,
- b. 약 4.31, 약 6.76, 약 11.25, 약 12.75, 약 18.89, 약 20.38, 약 21.29, 약 23.16, 약 23.97 및 약 24.68도의 각도 2-세타에서의 피크, 또는
- c. 약 4.31, 약 6.76, 약 8.55, 약 10.04, 약 11.25, 약 12.75, 약 13.76, 약 17.20, 약 18.02, 약 18.89, 약 20.38, 약 21.29, 약 23.16, 약 23.97, 약 24.68, 약 25.50, 약 26.18, 약 29.88 및 약 33.49도의 각도 2-세타에서의 피크.

청구항 4

제2항 또는 제3항에 있어서, 약 4.31 및 약 6.76도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 5

제2항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4.31도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 6

제2항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것으로 하는 결정질 형태.

청구항 7

제2항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 8

제2항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태:

- a. DSC에 의해 결정 시 약 88.3°C, 약 136.3°C 및/또는 약 197.6°C에서의 흡열 피크;
- b. DSC에 의해 결정 시 약 86.1°C, 약 140.8°C 및/또는 약 197.0°C에서의 흡열 피크;
- c. DSC에 의해 결정 시 약 77.3°C, 132.2°C 및/또는 약 197.0°C에서의 흡열 피크; 또는
- d. DSC에 의해 결정 시 약 95.2°C, 약 134.1°C 및/또는 약 200.9°C에서의 흡열 피크.

청구항 9

제2항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 10

제2항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 하기를 나타내는 것을 특징으로 하는 결정질 형태:

- a. TGA에 의해 결정 시 약 26.5°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 5.21%의 중량 손실,
- b. TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C에서 약 110.0°C로 가열한 후에 약 5.04%의 중량 손실,
- c. TGA에 의해 결정 시 약 30.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 10.32%의 중량 손실, 또는
- d. TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 7.37%의 중량 손실.

청구항 11

제2항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 1f에 제시된 바와 같은 DVS 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 12

제2항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 포스페이트 염의 수화물인 결정질 형태.

청구항 13

제2항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 포스페이트 염이고, 약 3 중량%의 물 함량을 갖는 결정질 형태.

청구항 14

제1항에 있어서, 푸마레이트 염의 결정질 형태인 결정질 형태.

청구항 15

제14항에 있어서, 하기를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태:

- a. 약 8.47, 약 10.51, 약 13.98, 약 23.70 및 약 24.43도의 각도 2-세타에서의 피크,
- b. 약 8.47, 약 9.37, 약 10.51, 약 13.98, 약 16.20, 약 17.26, 약 23.70, 약 24.01, 약 24.43 및 약 25.59도의 각도 2-세타에서의 피크, 또는
- c. 약 6.87, 약 8.47, 약 9.37, 약 10.51, 약 12.20, 약 12.63, 약 13.34, 약 13.98, 약 16.20, 약 17.26, 약 18.11, 약 18.72, 약 19.42, 약 20.46, 약 21.87, 약 22.15, 약 23.70, 약 24.01, 약 24.43 및 약 25.59도의 각도 2-세타에서의 피크.

청구항 16

제14항 또는 제15항에 있어서, 약 8.47 및 약 9.37도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 17

제14항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 약 8.47도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 18

제14항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 19

제14항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는 것을 특

징으로 하는 결정질 형태.

청구항 20

제14항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정 시 약 95.4℃에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 21

제14항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 22

제14항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, TGA에 의해 결정 시 약 26.0℃에서 약 125.0℃로 가열한 후에 약 13.02%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 23

제1항에 있어서, 1,5-나프탈렌디술포네이트 염의 결정질 형태인 결정질 형태.

청구항 24

제23항에 있어서, 하기를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태:

- a. 약 15.87 및 약 23.85도의 각도 2-세타에서의 피크,
- b. 약 12.58, 약 15.87, 약 16.77, 약 23.85 및 약 31.95도의 각도 2-세타에서의 피크, 또는
- c. 약 3.17, 약 12.58, 약 15.87, 약 16.77, 약 18.78, 약 23.85, 약 25.30, 약 27.34, 약 29.61, 약 31.95, 약 38.05 및 약 38.63도의 각도 2-세타에서의 피크.

청구항 25

제23항 또는 제24항에 있어서, 약 12.58 및 약 15.87도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 26

제23항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 약 12.58도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 27

제23항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 28

제23항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 29

제23항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, DSC에 의해 결정 시 약 103.4℃에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 30

제23항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 31

제23항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, TGA에 의해 결정 시 약 23.0℃에서 약 150.0℃로 가열한 후에 약 11.11%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 32

제1항에 있어서, 포스페이트 염의 이소프로필 알콜 및 물의 혼합 용매화물의 결정질 형태인 결정질 형태.

청구항 33

제32항에 있어서, 약 4.14, 약 20.02, 약 21.57, 약 6.64 및 약 25.22도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴, 또는 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 34

제32항 또는 제33항에 있어서, 약 4.14 및 약 6.64도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 35

제32항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 약 4.14도의 각도 2-세타에서의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는 것을 특징으로 하는 결정질 형태.

청구항 36

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5 중량% 미만의 물 함량을 갖는 결정질 형태.

청구항 37

제1항 내지 제31항 및 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 무수인 결정질 형태.

청구항 38

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 0.5 중량% 미만의 물 함량을 갖는 결정질 형태.

청구항 39

제1항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5, 또는 10 중량% 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 물 함량을 갖는 결정질 형태.

청구항 40

용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일 아미노)부탄산 및 인산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 제2항 내지 제13항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 제조하는 방법.

청구항 41

제40항에 있어서, 용매가 알콜을 포함하는 것인 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 용매가 에탄올을 포함하는 것인 방법.

청구항 43

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 실온에서 수행되는 방법.

청구항 44

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물을 1회 이상의 온도 사이클에 적용하는 것을 추가로 포함하

는 방법.

청구항 45

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 쓰비티이온 (ZI)을 결정질 형태로 전환시키는 것을 포함하는, 제2항 내지 제13항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 제조하는 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI를 결정질 형태로 전환시키는 것이 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI 및 인산을 용매 중에서 혼합하는 것을 포함하는 것인 방법.

청구항 47

제46항에 있어서, 용매가 알코올을 포함하는 것인 방법.

청구항 48

제46항 또는 제47항에 있어서, 용매가 메탄올 및 에탄올의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 메탄올 대 에탄올의 비가 약 1:4 (v/v)인 방법.

청구항 50

제45항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산에이트의 히드로클로라이드 염을 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI로 전환시키는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 히드로클로라이드 염이 디히드로클로라이드 염인 방법.

청구항 52

용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 푸마르산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 제14항 내지 제22항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 제조하는 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 용매가 케톤, 물 또는 그의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 용매가 아세톤 및 물의 혼합물을 포함하는 것인 방법.

청구항 55

제54항에 있어서, 아세톤 대 물의 비가 약 19:1 (v/v)인 방법.

청구항 56

제52항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 혼합물을 1회 이상의 온도 사이클에 적용하는 것을 추가로 포함하는 방법.

청구항 57

용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 1,5-나프탈렌디술폰산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 제23항 내지 제31항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 제조하는 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 용매가 아세테이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 59

제58항에 있어서, 용매가 에틸 아세테이트를 포함하는 것인 방법.

청구항 60

제57항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 실온에서 수행하는 방법.

청구항 61

이소프로필 알콜을 포함하는 용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 인산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 제32항 내지 제35항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 제조하는 방법.

청구항 62

제61항에 있어서, 용매 및 주위 대기 중 적어도 1종이 물을 제24항 또는 제25항의 결정질 형태로 혼입시키는 데 효과적인 물을 포함하는 것인 방법.

청구항 63

제62항에 있어서, 용매가 메탄올을 포함하는 것인 방법.

청구항 64

제61항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, 실온에서 수행되는 방법.

청구항 65

제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 결정질 형태를 약 0.5 중량% 미만의 물 함량으로 제조하는 것을 포함하는 방법.

청구항 66

제39항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 물 함량을 갖는 결정질 형태를 제조하는 것을 포함하는 방법.

청구항 67

제66항에 있어서, 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 물 함량을 갖는 결정질 형태를 제조하는 데 효과적인 가습 단계를 포함하는 방법.

청구항 68

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태, 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물.

청구항 69

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 포함하는 키트.

청구항 70

제69항에 있어서, 섬유화 질환의 치료를 위한 지침서를 추가로 포함하는 키트.

청구항 71

섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 개체에 치료 유효량의 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 섬유화 질환을 치료하는 방법.

청구항 72

제71항에 있어서, 섬유화 질환이 폐 섬유증, 간 섬유증, 피부 섬유증, 심장 섬유증, 신장 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염 또는 담즙성 섬유증인 방법.

청구항 73

제72항에 있어서, 섬유화 질환이 간 섬유증, 심장 섬유증, 원발성 경화성 담관염 또는 담즙성 섬유증인 방법.

청구항 74

개체에 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 억제하는 방법.

청구항 75

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 세포에 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 TGF β 활성화를 억제하는 방법.

청구항 76

섬유화 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태의 용도.

청구항 77

제1항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 억제하는 데 유효한 양의 결정질 형태와 접촉시키는 것을 포함하는, $\alpha_v\beta_6$ 인테그린을 억제하는 데 사용하기 위한 결정질 형태.

청구항 78

적어도 1종의 인테그린의 활성의 조정을 필요로 하는 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 방법으로서, 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 데 유효한 양의 제1항 내지 제38항 중 어느 한 항의 결정질 형태를 개체에 투여하는 것을 포함하며, 적어도 1종의 인테그린은 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 중 적어도 1종을 포함하는 것인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 개체에서 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 중 1종 또는 둘 다의 활성을 억제하는 것을 포함하는 방법.

청구항 80

제78항 또는 제79항에 있어서, 개체가 특발성 폐 섬유증 (IPF), 간질성 폐 질환, 방사선-유발 폐 섬유증, 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD), 비알콜성 지방간염 (NASH), 알콜성 간 질환 유발 섬유증, 알포트 증후군, 원발성 경화성 담관염 (PSC), 원발성 담즙성 담관염, 담도 폐쇄증, 전신 경화증 연관 간질성 폐 질환, 경피증, 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 초점성 분절성 사구체경화증, 만성 신장 질환 및 크론병으로 이루어진 군으로부터 선택된 섬유화 질환을 갖거나 또는 그의 위험이 있고;

개체에서 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 중 1종 또는 둘 다의 활성을 억제하여 개체에서 섬유화 질환을 치료하는 것을 포함하는 방법.

청구항 81

제78항 또는 제79항에 있어서, 개체가 NASH에 대한 치료를 필요로 하고, 개체에게 투여되는 결정질 형태의 양이 적어도 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린의 활성을 억제하여 개체를 NASH에 대해 치료하는 데 효과적인 것인 방법.

청구항 82

제78항 또는 제79항에 있어서, 개체가 IPF에 대한 치료를 필요로 하고, 개체에게 투여되는 결정질 형태의 양이 적어도 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린의 활성을 억제하여 개체를 IPF에 대해 치료하는 데 효과적인 것인 방법.

청구항 83

제78항 또는 제79항에 있어서, 개체가 PSC에 대한 치료를 필요로 하고, 개체에게 투여되는 결정질 형태의 양이 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_v\beta_1$ 인테그린 중 적어도 1종의 활성을 억제하여 개체를 PSC에 대해 치료하는 데 효과적인 것인 방법.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 본 출원은 2020년 11월 19일에 출원된 미국 가출원 번호 63/116,042를 우선권 주장하며, 그의 전체 내용은 본원에 참조로 포함된다.
- [0002] 기술분야
- [0003] 인테그린 억제제, 그의 조성물 및 그의 사용 방법이 본원에 제공된다.

배경 기술

- [0004] 많은 질환의 병리학적 특징인 섬유증은 손상된 조직을 복구하는 신체의 자연적 능력에서의 기능장애에 의해 유발된다. 치료하지 않고 방치하면, 섬유증은 회복불가능한 손상 및 궁극적인 기관 부전을 유발하는, 생명유지 기관의 반흔형성을 유발할 수 있다.
- [0005] 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)을 갖는 환자는 단순 지방증으로부터 비알콜성 지방간염 (NASH)으로, 이어서 섬유증으로 진행될 수 있다. 간 섬유증은 그의 초기 단계에서는 가역적이지만, 진행성 간 섬유증은 간경변증으로 이어질 수 있다.
- [0006] 사구체경화증 및 세뇨관간질성 섬유증을 특징으로 하는 신장에서의 섬유증은 매우 다양한 만성 신장 질환 (CKD)의 최종 공통 징후이다. 초기 원인과 관계없이, 진행성 CKD는 종종 광범위한 조직 반흔형성을 초래하고, 이는 투석 또는 신장 대체를 필요로 하는 파괴적인 상태인 신장 실질의 파괴 및 말기 신부전으로 이어진다.
- [0007] 경피증은 주로 섬유증, 혈관 변경 및 자가면역을 특징으로 하는 복합적 및 가변적 상태의 스펙트럼을 포괄한다. 경피증 스펙트럼의 장애는 섬유증의 공통 특색을 공유하여, 피부의 경화 또는 비후를 유발한다. 일부 환자의 경우, 이러한 경화는 제한된 영역에서만 일어나지만, 다른 환자의 경우, 이는 다른 주요 기관으로 확산될 수 있다.
- [0008] 심근경색 후에, 심장 구조적 재형성은 염증 반응과 연관되어, 경색 부위에서 반흔 형성을 일으킨다. 이러한 반흔 형성은 감소된 심장 기능 및 심장 내의 전기적 활성의 파괴로 이어질 수 있는 섬유화 조직 침착의 결과이다.
- [0009] 크론병은 의학적 또는 외과적 치료의 환경에서도 진행되는 경향이 있는 원인불명의 만성 질환이다. 장 섬유증은 크론병의 가장 흔한 합병증 중 하나이며, 이는 소장 및 결장에서 협착 형성을 유발한다.
- [0010] 특발성 폐 섬유증 (IPF)은 성인에서 발생하고 폐로 국한되는, 원인불명의 만성 진행성 섬유화 질환이다. IPF에서, 폐 조직은 비후화되고, 강직되고, 반흔이 형성된다. 폐 섬유증이 진행됨에 따라, 폐가 산소를 혈류 내로 전달하는 것이 더욱 어려워지고, 기관은 적절하게 기능하는 데 필요한 산소를 받지 못한다. IPF는 현재 미국에서 대략 200,000명의 사람들에게 영향을 미쳐, 매년 40,000건의 사망을 초래한다. IPF로 진단된 환자는 진행성

호흡곤란을 경험하고, 궁극적으로 완전 호흡 부전을 경험한다.

- [0011] 원발성 담즙성 간경변증으로도 공지된 원발성 담즙성 담관염 (PBC)은 간에서 손상 및 섬유증을 유발하는 간의 만성 질환이다. 이는 간의 작은 담관의 느린 진행성 파괴로부터 발생하여, 담즙 및 다른 독소가 간에서 축적되도록 하며, 이는 담즙정체라 불리는 상태이다. 시간 경과에 따라, 이는 간 및 담도 둘 다에서 반흔형성 및 섬유증으로 이어진다.
- [0012] 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP)은 폐의 작은 기낭을 둘러싸고 분리하는 조직에 영향을 미치는 희귀 장애이다. 폐포로 불리는 이들 기낭은 폐와 혈류 사이에서 산소 및 이산화탄소의 교환이 일어나는 곳이다. 간질성 폐렴은 폐포의 메쉬-유사 벽에 염증이 생기는 질환이다. 흉막 (폐 및 폐의 개별 엽을 보호하고 완충하는 얇은 덮개) 또한 염증이 생길 수 있다. NSIP의 2가지 주요 형태 - 세포성 및 섬유화성이 존재한다. 세포 형태는 주로 간질의 세포의 염증에 의해 정의된다. 섬유화 형태는 폐 조직의 비후화 및 반흔형성에 의해 정의된다. 이러한 반흔형성은 섬유증으로 공지되어 있고, 비가역적이다. 폐 조직이 비후화되거나 반흔이 형성된 경우, 이는 효과적으로 기능하지 않는다. 호흡은 덜 효율적이 되고, 혈액 내에 보다 낮은 수준의 산소가 존재한다. (Kim et al., Proc. Am. Thorac. Soc. (2006) 3:285-292; Lynch, D., Radiology (2001) 221:583-584; Kinder et al., Am. J. Respir. Crit. Care Med. (2007) 176:691-697).
- [0013] 현재 시점에서 장기간 환자 생존 또는 증상에 영향을 미치는 것으로 입증된 옵션이 없기 때문에, 이용가능한 치료 과정은 부족하다. 섬유화 질환의 치료에 대한 필요가 남아있다.
- [0014] $\alpha_v\beta_6$ 인테그린은 상피 세포에서 발현되고, 형질전환 성장 인자- $\beta 1$ (TGF $\beta 1$)의 잠복기-연관 펩티드에 결합하고, TGF $\beta 1$ 활성화를 매개한다. 그의 발현 수준은 폐 및 담관세포에 대한 손상 후에 유의하게 증가되고, 조직 섬유증에서 중요한 생체내 역할을 한다. 증가된 수준은 또한 IPF 및 NSIP 환자에서의 증가된 사망률과 연관된다.
- [0015] 원발성 경화성 담관염 (PSC)은 담관 염증, 및 담관을 폐쇄시키는 섬유증을 수반한다. 담즙의 장으로의 유동에 대해 생성된 장애는 간 경변증 및 후속 합병증, 예컨대 간부전 및 간암으로 이어질 수 있다. $\alpha_v\beta_6$ 의 발현은 PSC 환자의 간 및 담관에서 상승된다.
- [0016] 새로운 작용 메커니즘을 이용하고, 증상, 안전성, 및 환자 사망률 (단기 및 장기 둘 다)의 완화의 관점에서 보다 우수한 결과를 가질 수 있는 작용제에 대한 큰 필요가 남아있다. US 20190276449 (이의 내용은 그 전문이 본원에 참조로 포함됨)는 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 억제제이고 섬유증의 잠재적 치료를 제공하는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 개시한다.
- [0017] 약물 후보, 예컨대 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 실행가능한 제약 생성물로 바꾸기 위해, 약물 후보가 결정질 형태를 갖는지 여부, 뿐만 아니라 대규모 생산, 수송, 저장 및 사용전 제조시에 직면할 가능성이 있는 조건 하에서의 이들 형태의 상대적 안정성 및 상호전환을 이해하는 것이 중요할 수 있다. 강건한 제조 방법으로 안정한 결정질 형태를 제어 및 생성하는 능력은 규제 승인 및 마케팅에 핵심이 될 수 있다. 고순도 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산을 위한 대규모 제조 방법은 특정한 결정질 형태의 사용에 의해 개선될 수 있다. 따라서, 상이한 화학적 및 물리적 안정성을 갖는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 다양한 신규 결정질 형태, 및 그의 조성물 및 용도가 필요하다.

발명의 내용

- [0018] 간단한 개요
- [0019] 한 측면에서, 본원에 상술된 바와 같은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공된다.
- [0020] 또 다른 측면에서, 본원에 상술된 바와 같은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염 또는 그의 용매화물의 결정질 형태를 제조하는 방법이 본원에 제공된다.
- [0021] 또 다른 측면에서, 본원에 상술된 바와 같은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염 또는 그의 용매화물의 결정질 형태를 포함하는 조성물

이 본원에 제공된다.

- [0022] 또 다른 측면에서, 본원에 상술된 바와 같은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염 또는 그의 용매화물의 결정질 형태를 포함하는 키트가 본원에 제공된다.
- [0023] 또 다른 측면에서, 섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 개체 (예컨대 인간)에게 치료 유효량의 본원에 개시된 결정질 형태 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 섬유화 질환을 치료하는 방법이 본원에 제공된다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 폐 섬유증 (예컨대 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염 또는 담즙성 섬유증 (예컨대 PBC)이다.
- [0024] 또 다른 측면에서, 섬유화 질환이 발생할 위험이 있는 개체 (예컨대 인간)에게 치료 유효량의 본원에 개시된 결정질 형태 또는 조성물을 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 섬유화 질환의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 폐 섬유증 (예컨대 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염 또는 PBC이다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 NAFLD, NASH, CKD, 경피증, 크론병, NSIP, PSC, PBC를 갖거나 갖는 것으로 의심되거나, 또는 심근경색을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체이다.
- [0025] 또한, 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 결정질 형태 또는 조성물이 제공된다. 또한, 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 결정질 형태 또는 조성물의 용도가 제공된다. 또한, 섬유화 질환의 치료를 위한 의약의 제조에 사용하기 위한 결정질 형태 또는 조성물의 용도가 제공된다.

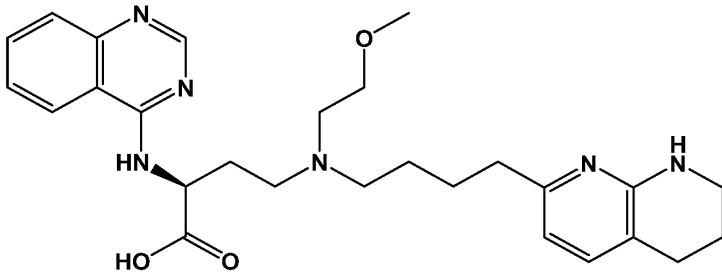
도면의 간단한 설명

- [0026] 도 1a는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 포스페이트 염의 결정질 형태 (형태 I) (상부에서 하부로: 20 mg 규모로 제조된 형태 I, 100 mg 규모로 제조된 형태 I, 1 g 규모로 제조된 형태 I, 4.5 g 규모로 제조된 형태 I)의 실험적 X선 분말 회절 (XRPD) 패턴을 나타낸다.
- 도 1b는 20 mg 규모로 제조된 형태 I의 시차 주사 열량측정 (DSC) 및 열중량측정 분석 (TGA) 그래프를 제시한다.
- 도 1c는 100 mg 규모로 제조된 형태 I의 DSC 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 1d는 1 g 규모로 제조된 형태 I의 DSC 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 1e는 4.5 g 규모로 제조된 형태 I의 DSC 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 1f는 4.5 g 규모로 제조된 형태 I의 동적 증기 수착 (DVS) 그래프를 나타낸다.
- 도 2a는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 푸마레이트 염의 결정질 형태 (형태 II) (상부: 100 mg 규모로 제조된 형태 II; 하부: 20 mg 규모로 제조된 형태 II)의 실험적 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 2b는 100 mg 규모로 제조된 형태 II의 DSC 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 2c는 150°C로 가열하기 전의 형태 II의 XRPD 패턴 및 150°C로 가열한 후의 형태 II의 XRPD 패턴을 나타낸다 (상부: 150°C로 가열하기 전; 하부: 150°C로 가열한 후).
- 도 3a는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 1,5-나프탈렌디술포네이트 염의 결정질 형태 (형태 III) (상부: 형태 III; 하부: 1,5-나프탈렌디술포산 참조물)의 실험적 XRPD 패턴을 나타낸다.
- 도 3b는 형태 III의 DSC 및 TGA 그래프를 나타낸다.
- 도 4는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 포스페이트 염의 이소프로필 알콜 및 물의 혼합 용매화물의 결정질 형태 (형태 IV)의 실험 및 모의 XRPD 패턴을 나타낸다 (상부: 실험 XRPD 패턴; 하부: 모의 XRPD 패턴).

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

- [0027] 상세한 설명
- [0028] 정의
- [0029] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 단수 용어의 사용은 하나 이상을 지칭한다.
- [0030] 본원에 사용된 바와 같이, 본원에서 "약" 값 또는 파라미터에 대한 언급은 그 값 또는 파라미터 자체에 관한 실시양태를 포함 (및 기재)한다. 예를 들어, "약 X"를 언급하는 기재는 "X"의 기재를 포함한다. 달리 명시되지 않는 한, 본원에 사용된 용어 "약" 및 "대략"은, 조성물 또는 투여 형태의 성분의 용량, 양 또는 중량 퍼센트와 관련하여 사용되는 경우에, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트로부터 수득된 것과 동등한 약리학적 효과를 제공하는 것으로 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 인식되는 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 의미한다. 구체적으로, 용어 "약" 및 "대략"은, 이러한 문맥에서 사용되는 경우에, 명시된 용량, 양 또는 중량 퍼센트의 20% 이내, 15% 이내, 10% 이내, 5% 이내, 4% 이내, 3% 이내, 2% 이내, 1% 이내 또는 0.5% 이내의 용량, 양 또는 중량 퍼센트를 고려한다.
- [0031] 본원에 사용된 용어 "결정질 형태"는 단일-성분 또는 다중-성분 결정 형태, 예를 들어 화합물의 다형체; 또는 그의 용매화물, 수화물, 클라트레이트, 공결정, 화합물의 염 또는 다형체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 화학적 화합물의 결정질 고체 형태를 지칭한다. 본원에서 용어 "결정 형태" 및 관련 용어는 다형체, 용매화물, 수화물, 공-결정 및 다른 분자 복합체, 뿐만 아니라 염, 염의 용매화물, 염의 수화물, 염의 다른 분자 복합체 및 그의 다형체를 포함하나 이에 제한되지는 않는 주어진 물질의 다양한 결정질 변형을 지칭한다. 물질의 결정 형태는 관련 기술분야에 공지된 바와 같은 다수의 방법에 의해 수득될 수 있다. 이러한 방법은 용융 재결정화, 용융 냉각, 용매 재결정화, 슬러리화, 한정된 공간, 예컨대 예를 들어 나노포어 또는 모세관에서의 재결정화, 표면 또는 주형, 예컨대 예를 들어 중합체 상에서의 재결정화, 첨가제, 예컨대 예를 들어 역용매, 공-결정 반대-분자의 존재 하에서의 재결정화, 탈용매화, 탈수, 급속 증발, 급속 냉각, 저속 냉각, 증기 확산, 승화, 분쇄 및 용매-적하 분쇄를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.
- [0032] 본원에 사용된 "용매화물"은 용매화물, 부분 용매화물 및 채널 용매화물을 포괄한다. 따라서, 용매화물은 화합물:용매의 정확한 화학량론적 비를 함유할 필요는 없지만, 실험적 분산에 의해 허용되는 화합물:용매의 비를 포함할 수 있다. 용어 "용매화물"은 추가로 수성 및 비-수성 용매화 형태 (예를 들어, 수화물, 에탄올레이트 등)를 포함하는 것으로 의도된다. 따라서, 용매화물은 화학량론적 용매화물, 채널 용매화물 및 부분 용매화물을 포괄하는 것으로 이해된다. 또한, 수화물은 화학량론적 수화물, 채널 수화물 및 부분 수화물을 포괄하는 것으로 이해된다. 포스페이트 염의 예시적인 용매화물은 채널 수화물이다.
- [0033] 달리 명백하게 나타내지 않는 한, 본원에 사용된 "개체"는 영장류, 인간, 소, 말, 고양이, 개 또는 설치류를 포함하나 이에 제한되지는 않는 포유동물을 의도한다. 한 변형에서, 개체는 인간이다.
- [0034] 본원에 사용된 "치료" 또는 "치료하는"은 임상 결과를 포함한 유익하거나 목적하는 결과를 수득하기 위한 접근법이다. 유익한 또는 목적하는 결과는 하기 중 하나 이상을 포함하나 이에 제한되지는 않는다: 질환으로부터 발생하는 1종 이상의 증상을 감소시키는 것, 질환의 정도를 감소시키는 것, 질환을 안정화시키는 것 (예를 들어, 질환의 악화를 방지 또는 지연시키는 것), 질환의 확산을 방지 또는 지연시키는 것, 질환의 발생 또는 재발을 지연시키는 것, 질환의 진행을 지연 또는 둔화시키는 것, 질환 상태를 호전시키는 것, 질환의 완화 (부분적이든 전체적이든)를 제공하는 것, 질환을 치료하는 데 요구되는 1종 이상의 다른 의약의 용량을 감소시키는 것, 또 다른 의약의 효과를 증진시키는 것, 질환의 진행을 지연시키는 것, 삶의 질을 증진시키는 것, 및/또는 생존을 연장시키는 것. 섬유증의 병리학적 결과의 감소가 또한 "치료"에 포괄된다. 본 발명의 방법은 이들 치료 측면 중 어느 하나 이상을 고려한다.
- [0035] 본원에 사용된 용어 "유효량"은 주어진 치료 형태에서 효과적이어야 하는 본 발명의 화합물의 이러한 양을 의도한다. 관련 기술분야에서 이해되는 바와 같이, 유효량은 1회 이상의 용량일 수 있으며, 즉 단일 용량 또는 다중 용량이 목적하는 치료 종점을 달성하는 데 요구될 수 있다. 유효량은 1종 이상의 치료제 (예를 들어, 화합물 또는 그의 제약상 허용되는 염)의 투여와 관련하여 고려될 수 있고, 단일 작용제는 1종 이상의 다른 작용제와 함께 바람직하거나 유익한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우에 유효량으로 제공된 것으로 간주될 수 있다. 임의의 공-투여되는 화합물의 적합한 용량은 화합물의 조합 작용 (예를 들어, 상승적 또는 상승작용적 효과)으로 인해 임의로 감소될 수 있다.
- [0036] 본원에 사용된 "치료 유효량"은 목적하는 치료 결과를 생성하기에 충분한 화합물 또는 그의 염의 양을 지칭한다.

- [0037] 본원에 사용된 "단위 투여 형태"는 단위 투여량으로서 적합한 물리적 이산 단위를 지칭하며, 각각의 단위는 요구되는 제약 담체와 함께 목적하는 치료 효과를 생성하도록 계산된 미리 결정된 양의 활성 성분을 함유한다. 단위 투여 형태는 단일 또는 조합 요법을 함유할 수 있다.
- [0038] 본원에 사용된 용어 "제어 방출"은 약물의 방출이 즉각적이지 않은 약물-함유 제제 또는 그의 분획을 지칭하며, 즉 "제어 방출" 제제의 경우에, 투여는 흡수 폴로의 약물의 즉시 방출을 유발하지 않는다. 상기 용어는 연장된 기간에 걸쳐 약물 화합물을 점진적으로 방출하도록 설계된 데포 제제를 포괄한다. 제어 방출 제제는 일반적으로 약물 화합물을 목적하는 방출 특징 (예를 들어, pH-의존성 또는 비-pH-의존성 용해도, 상이한 정도의 수용해도 등)을 갖는 담체, 중합체 또는 다른 화합물과 혼합하고, 혼합물을 목적하는 전달 경로에 따라 제제화하는 것을 수반하는 매우 다양한 약물 전달 시스템 (예를 들어, 코팅된 캡슐, 이식가능한 저장소, 생분해성 캡슐을 함유하는 주사가능한 용액 등)을 포함할 수 있다.
- [0039] 본원에 사용된 "제약상 허용되는" 또는 "약리학상 허용되는"은 생물학적으로 또는 달리 바람직하지 않은 것이 아닌 물질을 의미하며, 예를 들어 이 물질은 임의의 유의한 바람직하지 않은 생물학적 효과를 유발하거나 또는 그것이 함유되어 있는 조성물의 임의의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용하지 않으면서 환자에게 투여되는 제약 조성물에 혼입될 수 있다. 제약상 허용되는 담체 또는 부형제는 바람직하게는 독성학적 및 제조 시험의 요구되는 표준을 충족시키고/거나, 미국 식품 의약품국에 의해 작성된 불활성 성분 지침에 포함된다.
- [0040] 본원에 사용된 용어 "부형제"는 약물 또는 제약, 예컨대 활성 성분으로서 본 발명의 화합물을 함유하는 정제의 제조에 사용될 수 있는 불활성 또는 비활성 물질을 의미한다. 결합제, 봉해제, 코팅, 압축/캡슐화 보조제, 크림 또는 로션, 윤활제, 비경구 투여용 용액, 저작성 정제용 물질, 감미제 또는 향미제, 현탁화제/겔화제 또는 습식 과립화제로서 사용되는 임의의 물질을 포함하나 이에 제한되지는 않는 다양한 물질이 용어 부형제에 포괄될 수 있다. 결합제는, 예를 들어 카르보머, 포비돈, 크산탄 검 등을 포함하고; 코팅은, 예를 들어 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 에틸셀룰로스, 겔란 검, 말토덱스트린, 장용 코팅 등을 포함하고; 압축/캡슐화 보조제는, 예를 들어 탄산칼슘, 텍스트로스, 프룩토스 dc (dc = "직접 압축가능"), 꿀 dc, 락토스 (무수물 또는 1수화물; 임의로 아스파르탐, 셀룰로스 또는 미세결정질 셀룰로스과 조합됨), 전분 dc, 수크로스 등을 포함하고; 봉해제는, 예를 들어 크로스카르멜로스 소듐, 겔란 검, 소듐 스타치 글리콜레이트 등을 포함하고; 크림 또는 로션은, 예를 들어 말토덱스트린, 카라기난 등을 포함하고; 윤활제는, 예를 들어 스테아르산마그네슘, 스테아르산, 소듐 스테아릴 푸마레이트 등을 포함하고; 저작성 정제를 위한 물질은, 예를 들어 텍스트로스, 프룩토스 dc, 락토스 (1수화물, 임의로 아스파르탐 또는 셀룰로스과 조합됨) 등을 포함하고; 현탁화제/겔화제는, 예를 들어 카라기난, 소듐 스타치 글리콜레이트, 크산탄 검 등을 포함하고; 감미제는, 예를 들어 아스파르탐, 텍스트로스, 프룩토스 dc, 소르비톨, 수크로스 dc 등을 포함하고; 습윤 과립화제는, 예를 들어 탄산칼슘, 말토덱스트린, 미세결정질 셀룰로스 등을 포함한다.
- [0041] 달리 언급되지 않는 한, "실질적으로 순수한"은 약 10% 이하의 불순물을 함유하는 조성물, 예컨대 약 9%, 약 7%, 약 5%, 약 3%, 약 1%, 또는 약 0.5% 미만의 불순물을 포함하는 조성물을 의미한다.
- [0042] "포함하는"으로서 본원에 기재된 측면 및 실시양태는 "이루어진" 및 "본질적으로 이루어진" 실시양태를 포함하는 것으로 이해된다.
- [0043] 본원에 사용된 바와 같이, 예를 들어 XRPD 패턴, DSC 그래프, TGA 그래프 또는 GVS 그래프를 지칭하는 경우에 용어 "실질적으로 ~에 제시된 바와 같은"은 본원에 도시된 것과 반드시 동일하지는 않지만, 관련 기술분야의 통상의 기술자에 의해 고려되는 경우에 실험 오차 또는 편차의 한계 내에 속하는 패턴 또는 그래프를 포함한다.
- [0044] 결정질 형태
- [0045] 한 측면에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염, 하기 제시된 구조를 갖는 화합물, 또는 그의 용매화물의 결정질 형태가 본원에 제공된다.



[0046]

[0047]

본원에 사용된 "모 화합물"에 대한 언급은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 염-무함유 형태를 의미한다. 마찬가지로, "(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산" 단독 또는 그의 구조 화학식 단독에 대한 언급은, 달리 나타내지 않거나 또는 언급이 사용된 문맥에서 명백화되지 않는 한, 모 화합물에 대한 언급일 것이다.

[0048]

본원에 개시된 결정질 형태는 생체이용률 및 안정성의 이점을 제공할 수 있고, 제약 조성물에서 활성제로서 사용하기에 적합할 수 있다. 제약 약물 물질의 결정 구조의 변화는 제약 약물 제품의 용해 속도 (이는 생체이용률 등에 영향을 미칠 수 있음), 제조성 (예를 들어, 취급 용이성, 정제 용이성, 기지의 농도의 용량을 일관되게 제조하는 능력 등) 및 안정성 (예를 들어, 열 안정성, 보관 수명 (분해에 대한 내성 포함) 등)에 영향을 미칠 수 있다. 이러한 변형은 상이한 투여 또는 전달 형태, 예컨대 정제 및 캡슐을 포함한 고체 경구 투여 형태의 제약 조성물의 제조 또는 제제화 방법에 영향을 미칠 수 있다. 비-결정질 또는 무정형 형태와 같은 다른 형태와 비교하여, 결정질 형태는 목적하는 또는 적합한 흡습성, 입자 크기 제어, 용해 속도, 용해도, 순도, 물리적 및 화학적 안정성, 제조성, 수율, 재현성 및/또는 공정 제어를 제공할 수 있다. 따라서, 본원에 개시된 결정질 형태는 활성제의 제조 방법 또는 활성제의 약물 제품 형태의 안정성 또는 저장성을 개선시키거나, 또는 활성제로서 적합한 생체이용률 및/또는 안정성을 갖는 이점을 제공할 수 있다.

[0049]

포스페이트 염의 결정질 형태

[0050]

일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 포스페이트 염의 결정질 형태 (형태 I)가 본원에 제공된다.

[0051]

일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. XRPD를 사용하여 결정질 형태에 대해 관찰될 수 있는 피크의 위치 및 상대 피크 강도는 표 1에 제시된다.

[0052] 표 1

위치 [°2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]	d-간격 [Å]
4.31	1297.58	100	20.52
6.76	230.64	17.77	13.07
8.55	50.37	3.88	10.35
10.04	102.63	7.91	8.81
11.25	184.73	14.24	7.86
12.75	163.96	12.64	6.94
13.76	51.31	3.95	6.44
17.20	37.64	2.90	5.16
18.02	88.31	6.81	4.92
18.89	194.44	14.99	4.70
20.38	188.34	14.51	4.36
21.29	416.36	32.09	4.17
23.16	227.05	17.50	3.84
23.97	172.01	13.26	3.71
24.68	112.48	8.67	3.61
25.50	96.45	7.43	3.49
26.18	69.28	5.34	3.40
29.88	24.52	1.89	2.99
33.49	15.54	1.20	2.68

[0053]

[0054]

일부 실시양태에서, 형태 I은 표 1에 제공된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1a에 제시된 바와 같거나 또는 표 1에 제공된 바와 같은 XRPD 패턴에서 최대 강도를 갖는 각도 2-세타에서의 피크 중 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 상대 강도 및 피크 할당은 샘플 제조, 마운팅, 기기 및 분석 절차 및 스펙트럼을 획득하는 데 사용된 설정, 단위 셀에 대한 온도 효과, 및 샘플의 용매화, 예를 들어 수화의 정도를 포함한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상대 피크 강도 및 피크 할당은 실험 오차 내에서 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 I에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 ±0.6도, ±0.4도, ±0.2도 또는 ±0.1도 2-세타만큼 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 I에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 ±0.2도 2-세타만큼 달라질 수 있다.

[0055]

일부 실시양태에서, 형태 I은 표 1에 언급된 바와 같은 각도 2-세타 (도)에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가지며, 그의 각각의 피크는 본원에 기재된 바와 같이 각도 2-세타 (도)에서의 할당에서 독립적으로 달라질 수 있다. 예를 들어, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31±0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76±0.2), 약 8.55 (예를 들어, 8.55±0.2), 약 10.04 (예를 들어, 10.04±0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25±0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75±0.2), 약 13.76 (예를 들어, 13.76±0.2), 약 17.20 (예를 들어, 17.20±0.2), 약 18.02 (예를 들어, 18.02±0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89±0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38±0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29±0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16±0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97±0.2), 약 24.68 (예를 들어, 24.68±0.2), 약 25.50 (예를 들어, 25.50±0.2), 약 26.18 (예를 들어, 26.18±0.2), 약 29.88 (예를 들어, 29.88±0.2), 및 약 33.49 (예를 들어, 33.49±0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31±0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76±0.2), 약 8.55 (예를 들어, 8.55±0.2), 약 10.04 (예를 들어, 10.04±0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25±0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75±0.2), 약 13.76 (예를 들어, 13.76±0.2), 약 17.20 (예를 들어, 17.20±0.2), 약 18.02 (예를 들어, 18.02±0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89±0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38±0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29±0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16±0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97±0.2), 약 24.68 (예를 들어, 24.68±0.2), 약 25.50 (예를 들어, 25.50±0.2), 약 26.18

(예를 들어, 26.18 ± 0.2), 약 29.88 (예를 들어, 29.88 ± 0.2) 및 약 33.49 (예를 들어, 33.49 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개 또는 적어도 10개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25 ± 0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97 ± 0.2), 및 약 24.68 (예를 들어, 24.68 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25 ± 0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97 ± 0.2), 및 약 24.68 (예를 들어, 24.68 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 및 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 각각 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 및 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31, 약 6.76, 약 18.89, 약 21.29 및 약 23.16 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 , 약 6.76 ± 0.2 , 약 18.89 ± 0.2 , 약 21.29 ± 0.2 및 약 23.16 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31, 약 6.76, 약 11.25 및 약 12.75 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 , 약 6.76 ± 0.2 , 약 11.25 ± 0.2 및 약 12.75 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31, 약 6.76 및 약 11.25도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 , 약 6.76 ± 0.2 및 약 11.25 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31, 약 6.76 및 약 12.75 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 , 약 6.76 ± 0.2 및 약 12.75 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 및 약 6.76 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 및 약 6.76 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 약 4.31 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0056] 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정 시 약 88.3°C , 136.3°C 및/또는 약 197.6°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1c에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정 시 약 86.1°C , 약 140.8°C 및/또는 약 197.0°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1d에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정 시 약 77.3°C , 132.2°C 및/또는 약 197.0°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1e에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 DSC에 의해 결정 시 약 95.2°C , 약 134.1°C 및/또는 약 200.9°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0057] 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 TGA에 의해 결정 시 약 26.5°C 에서 약 150.0°C 로 가열한 후에 약 5.21%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1c에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C 에서 약 110.0°C 로 가열한 후에 약 5.04%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1d에 제시된 바와 같

은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 TGA에 의해 결정 시 약 30.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 10.32%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1e에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 I은 TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 7.37%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다.

- [0058] 일부 실시양태에서, 형태 I은 실질적으로 도 1f에 제시된 바와 같은 DVS 그래프를 갖는다.
- [0059] 형태 I의 일부 실시양태에서, 하기 (a)-(g) 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개 또는 모두가 적용된다:
- [0060] (a) 형태 I은 하기를 포함하는 XRPD 패턴을 가짐:
 - [0061] (i) 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 및 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크,
 - [0062] (ii) 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25 ± 0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97 ± 0.2), 및 약 24.68 (예를 들어, 24.68 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크, 또는
 - [0063] (iii) 약 4.31 (예를 들어, 4.31 ± 0.2), 약 6.76 (예를 들어, 6.76 ± 0.2), 약 8.55 (예를 들어, 8.55 ± 0.2), 약 10.04 (예를 들어, 10.04 ± 0.2), 약 11.25 (예를 들어, 11.25 ± 0.2), 약 12.75 (예를 들어, 12.75 ± 0.2), 약 13.76 (예를 들어, 13.76 ± 0.2), 약 17.20 (예를 들어, 17.20 ± 0.2), 약 18.02 (예를 들어, 18.02 ± 0.2), 약 18.89 (예를 들어, 18.89 ± 0.2), 약 20.38 (예를 들어, 20.38 ± 0.2), 약 21.29 (예를 들어, 21.29 ± 0.2), 약 23.16 (예를 들어, 23.16 ± 0.2), 약 23.97 (예를 들어, 23.97 ± 0.2), 약 24.68 (예를 들어, 24.68 ± 0.2), 약 25.50 (예를 들어, 25.50 ± 0.2), 약 26.18 (예를 들어, 26.18 ± 0.2), 약 29.88 (예를 들어, 29.88 ± 0.2), 및 약 33.49 (예를 들어, 33.49 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크;
- [0064] (b) 형태 I은 실질적으로 도 1a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐;
- [0065] (c) 형태 I은 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 가짐;
- [0066] (d) 형태 I은 DSC에 의해 결정 시 약 88.3°C, 약 136.3°C 및/또는 약 197.6°C에서의 흡열 피크; DSC에 의해 결정 시 약 86.1°C, 약 140.8°C 및/또는 약 197.0°C에서의 흡열 피크; DSC에 의해 결정 시 약 77.3°C, 132.2°C 및/또는 약 197.0°C에서의 흡열 피크; 또는 DSC에 의해 결정 시 약 95.2°C, 약 134.1°C 및/또는 약 200.9°C에서의 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 함;
- [0067] (e) 형태 I은 실질적으로 도 1b, 도 1c, 도 1d 또는 도 1e에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 가짐;
- [0068] (f) 형태 I은 TGA에 의해 결정 시 약 26.5°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 5.21%의 중량 손실, TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C에서 약 110.0°C로 가열한 후에 약 5.04%의 중량 손실, TGA에 의해 결정 시 약 30.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 10.32%의 중량 손실, 또는 TGA에 의해 결정 시 약 27.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 7.37%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 함;
- [0069] (g) 형태 I은 실질적으로 도 1f에 제시된 바와 같은 DVS 그래프를 가짐.
- [0070] 푸마레이트 염의 결정질 형태
- [0071] 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 푸마레이트 염의 결정질 형태 (형태 II)가 본원에 제공된다.
- [0072] 일부 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 도 2a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. XRPD를 사용하여 결정질 형태에 대해 관찰될 수 있는 피크의 위치 및 상대 피크 강도는 표 2에 제시된다.

[0073] 표 2

위치 [°2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]	d-간격 [Å]
3.37	426.85	11.26	26.25
3.75	432.53	11.41	23.54
4.78	320.81	8.46	18.47
6.60	464.27	12.25	13.39
6.87	727.06	19.18	12.87
8.47	3657.05	96.49	10.44
9.37	997.4	26.32	9.44
10.14	425.61	11.23	8.72
10.51	1438.57	37.96	8.42
11.01	397.76	10.49	8.03
12.20	585.02	15.44	7.26
12.63	715.21	18.87	7.01
13.34	540.6	14.26	6.64
13.98	3790.08	100	6.34
14.37	467.85	12.34	6.17
15.00	303.65	8.01	5.91
15.14	418.58	11.04	5.85
16.20	786.22	20.74	5.47
16.92	374.43	9.88	5.24
17.26	975.64	25.74	5.14
17.73	330.91	8.73	5.00
18.11	552.94	14.59	4.90
18.72	567.15	14.96	4.74
19.42	624.59	16.48	4.57
19.75	404.1	10.66	4.49
20.19	458.69	12.1	4.40

[0074]

20.46	599.55	15.82	4.34
20.78	433.01	11.42	4.27
21.12	338.82	8.94	4.21
21.87	622.11	16.41	4.06
22.15	529.9	13.98	4.01
22.67	354.25	9.35	3.92
22.96	408.39	10.78	3.87
23.70	1124.85	29.68	3.75
24.01	804.75	21.23	3.71
24.43	1209.04	31.9	3.64
25.59	797.16	21.03	3.48
25.92	444.4	11.73	3.44
26.58	518.74	13.69	3.35
27.06	319.09	8.42	3.30
27.40	458.04	12.09	3.26
27.66	332.37	8.77	3.23
28.33	252.28	6.66	3.15
29.13	202.37	5.34	3.07
29.33	147.36	3.89	3.05
30.62	160.6	4.24	2.92
31.46	40.41	1.07	2.84
33.03	131.01	3.46	2.71
33.45	50.06	1.32	2.68
34.35	67.24	1.77	2.61
35.66	80.42	2.12	2.52
38.15	55.5	1.46	2.36

[0075]

[0076]

일부 실시양태에서, 형태 II는 표 2에 제공된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 도 2a에 제시된 바와 같거나 또는 표 2에 제공된 바와 같은 XRPD 패턴에서 최대 강도를 갖는 각도 2-세타에서의 피크 중 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 상대 강도 및 피크 할당은 샘플 제조, 마운팅, 기기 및 분석 절차 및 스펙트럼을 획득하는 데 사용된 설정, 단위 셀에 대한 온도 효과, 및 샘플의 용매화, 예를 들어 수화의 정도를 포함한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상대 피크 강도 및 피크 할당은 실험 오차 내에서 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 II에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 $\pm 0.6^\circ$, $\pm 0.4^\circ$, $\pm 0.2^\circ$ 또는 $\pm 0.1^\circ$ 2-세타만큼 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 II에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타만큼 달라질 수 있다.

[0077]

일부 실시양태에서, 형태 II는 표 2에 언급된 바와 같은 각도 2-세타 ($^\circ$)에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가지며, 그의 각각의 피크는 본원에 기재된 바와 같이 각도 2-세타 ($^\circ$)에서의 할당에서 독립적으로 달라질 수 있다. 예를 들어, 형태 II는 각각 약 6.87 (예를 들어, 6.87 ± 0.2), 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 12.20 (예를 들어, 12.20 ± 0.2), 약 12.63 (예를 들어, 12.63 ± 0.2), 약 13.34 (예를 들어, 13.34 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 18.11 (예를 들어, 18.11 ± 0.2), 약 18.72 (예를 들어, 18.72 ± 0.2), 약 19.42 (예를 들어, 19.42 ± 0.2), 약 20.46 (예를 들어, 20.46 ± 0.2), 약 21.87 (예를 들어, 21.87 ± 0.2), 약 22.15 (예를 들어, 22.15 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 각각

약 6.87 (예를 들어, 6.87 ± 0.2), 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 12.20 (예를 들어, 12.20 ± 0.2), 약 12.63 (예를 들어, 12.63 ± 0.2), 약 13.34 (예를 들어, 13.34 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 18.11 (예를 들어, 18.11 ± 0.2), 약 18.72 (예를 들어, 18.72 ± 0.2), 약 19.42 (예를 들어, 19.42 ± 0.2), 약 20.46 (예를 들어, 20.46 ± 0.2), 약 21.87 (예를 들어, 21.87 ± 0.2), 약 22.15 (예를 들어, 22.15 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 각각 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 각각 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 각각 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2) 및 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 각각 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 및 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47, 약 9.37, 약 10.51 및 약 13.98 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 ± 0.2 , 약 9.37 ± 0.2 , 약 10.51 ± 0.2 및 약 13.98 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47, 약 9.37 및 약 10.51 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47, 약 9.37 및 약 13.98 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 ± 0.2 , 약 9.37 ± 0.2 및 약 13.98 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 및 약 9.37 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 ± 0.2 및 약 9.37 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 8.47 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0078] 일부 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 약 95.4°C 에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0079] 일부 실시양태에서, 형태 II는 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 II는 TGA에 의해 결정 시 약 26.0°C 에서 약 125.0°C 로 가열한 후에 약 13.02%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0080] 형태 II의 일부 실시양태에서, 하기 (a)-(f) 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 모두가 적용된다:

[0081] (a) 형태 II는 하기를 포함하는 XRPD 패턴을 가짐:

[0082] (i) 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 및 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크,

[0083] (ii) 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2),

약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크, 또는

[0084] (iii) 약 6.87 (예를 들어, 6.87 ± 0.2), 약 8.47 (예를 들어, 8.47 ± 0.2), 약 9.37 (예를 들어, 9.37 ± 0.2), 약 10.51 (예를 들어, 10.51 ± 0.2), 약 12.20 (예를 들어, 12.20 ± 0.2), 약 12.63 (예를 들어, 12.63 ± 0.2), 약 13.34 (예를 들어, 13.34 ± 0.2), 약 13.98 (예를 들어, 13.98 ± 0.2), 약 16.20 (예를 들어, 16.20 ± 0.2), 약 17.26 (예를 들어, 17.26 ± 0.2), 약 18.11 (예를 들어, 18.11 ± 0.2), 약 18.72 (예를 들어, 18.72 ± 0.2), 약 19.42 (예를 들어, 19.42 ± 0.2), 약 20.46 (예를 들어, 20.46 ± 0.2), 약 21.87 (예를 들어, 21.87 ± 0.2), 약 22.15 (예를 들어, 22.15 ± 0.2), 약 23.70 (예를 들어, 23.70 ± 0.2), 약 24.01 (예를 들어, 24.01 ± 0.2), 약 24.43 (예를 들어, 24.43 ± 0.2), 및 약 25.59 (예를 들어, 25.59 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크;

[0085] (b) 형태 II는 실질적으로 도 2a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐;

[0086] (c) 형태 II는 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 가짐;

[0087] (d) 형태 II는 DSC에 의해 결정 시 약 95.4°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 함;

[0088] (e) 형태 II는 실질적으로 도 2b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 가짐;

[0089] (f) 형태 II는 TGA에 의해 결정 시 약 26.0°C에서 약 125.0°C로 가열한 후에 약 13.02%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 함.

[0090] 1,5-나프탈렌디술포네이트 염의 결정질 형태

[0091] 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 1,5-나프탈렌디술포네이트 염의 결정질 형태 (형태 III)가 본원에 제공된다.

[0092] 일부 실시양태에서, 형태 III은 실질적으로 도 3a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. XRPD를 사용하여 결정질 형태에 대해 관찰될 수 있는 피크의 위치 및 상대 피크 강도는 표 3에 제시된다.

[0093] **표 3**

위치 [°2θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]	d-간격 [Å]
3.17	134.44	4.39	27.87
12.58	171.83	5.61	7.03
15.87	1829.04	59.71	5.59
16.77	202.64	6.62	5.29
18.78	73.68	2.41	4.73
23.85	3063.16	100	3.73
25.30	73.68	2.41	3.52
27.34	91.67	2.99	3.26
29.61	122.98	4.01	3.02
31.95	170.25	5.56	2.80
38.05	52.60	1.72	2.36
38.63	73.12	2.39	2.33

[0094]

[0095] 일부 실시양태에서, 형태 III은 표 3에 제공된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 실질적으로 도 3a에 제시된 바와 같거나 또는 표 3에 제공된 바와 같은 XRPD 패턴에서 최대 강도를 갖는 각도 2-세타에서의 피크 중 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 상대 강도 및 피크 할당은 샘플 제조, 마운팅, 기기 및 분석 절차 및 스펙트럼을 획득하는 데 사용된 설정, 단위 셀에 대한 온도 효과, 및 샘플의 용매화, 예를 들어 수화의 정도를 포함한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상대 피크 강도 및 피크 할당은 실험 오차 내에서 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 III에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 ± 0.6 도, ± 0.4 도, ± 0.2 도

또는 ± 0.1 도 2-세타만큼 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 III에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 ± 0.2 도 2-세타만큼 달라질 수 있다.

[0096] 일부 실시양태에서, 형태 III은 표 3에 언급된 바와 같은 각도 2-세타 (도)에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가지며, 그의 각각의 피크는 본원에 기재된 바와 같이 각도 2-세타 (도)에서의 할당에서 독립적으로 달라질 수 있다. 예를 들어, 형태 III은 각각 약 3.17 (예를 들어, 3.17 ± 0.2), 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 18.78 (예를 들어, 18.78 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 약 25.30 (예를 들어, 25.30 ± 0.2), 약 27.34 (예를 들어, 27.34 ± 0.2), 약 29.61 (예를 들어, 29.61 ± 0.2), 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2), 약 38.05 (예를 들어, 38.05 ± 0.2), 및 약 38.63 (예를 들어, 38.63 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 각각 약 3.17 (예를 들어, 3.17 ± 0.2), 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 18.78 (예를 들어, 18.78 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 약 25.30 (예를 들어, 25.30 ± 0.2), 약 27.34 (예를 들어, 27.34 ± 0.2), 약 29.61 (예를 들어, 29.61 ± 0.2), 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2), 약 38.05 (예를 들어, 38.05 ± 0.2), 및 약 38.63 (예를 들어, 38.63 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 각각 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 및 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 각각 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 및 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 또는 적어도 5개)의 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 각각 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2) 및 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58, 약 15.87, 약 16.77 및 약 23.85 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58 ± 0.2 , 약 15.87 ± 0.2 , 약 16.77 ± 0.2 및 약 23.85 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58, 약 15.87 및 약 16.77 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58 ± 0.2 , 약 15.87 ± 0.2 및 약 16.77 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58, 약 15.87 및 약 23.85 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58 ± 0.2 , 약 15.87 ± 0.2 및 약 23.85 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 12.58 ± 0.2 도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0097] 일부 실시양태에서, 형태 III은 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 약 103.4°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 한다.

[0098] 일부 실시양태에서, 형태 III은 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 실질적으로 도 1b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 III은 TGA에 의해 결정 시 약 23.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 11.11%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 한다.

[0099] 형태 III의 일부 실시양태에서, 하기 (a)-(f) 중 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개 또는 모두가 적용된다:

[0100] (a) 형태 III은 하기를 포함하는 XRPD 패턴을 가짐:

[0101] (i) 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2) 및 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크,

[0102] (ii) 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 및 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의

피크, 또는

- [0103] (iii) 약 3.17 (예를 들어, 3.17 ± 0.2), 약 12.58 (예를 들어, 12.58 ± 0.2), 약 15.87 (예를 들어, 15.87 ± 0.2), 약 16.77 (예를 들어, 16.77 ± 0.2), 약 18.78 (예를 들어, 18.78 ± 0.2), 약 23.85 (예를 들어, 23.85 ± 0.2), 약 25.30 (예를 들어, 25.30 ± 0.2), 약 27.34 (예를 들어, 27.34 ± 0.2), 약 29.61 (예를 들어, 29.61 ± 0.2), 약 31.95 (예를 들어, 31.95 ± 0.2), 약 38.05 (예를 들어, 38.05 ± 0.2), 및 약 38.63 (예를 들어, 38.63 ± 0.2) 도의 각도 2-세타에서의 피크;
- [0104] (b) 형태 III은 실질적으로 도 3a에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 가짐;
- [0105] (c) 형태 III은 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 DSC 그래프를 가짐;
- [0106] (d) 형태 III은 DSC에 의해 결정 시 약 103.4°C에서 흡열 피크를 갖는 것을 특징으로 함;
- [0107] (e) 형태 III은 실질적으로 도 3b에 제시된 바와 같은 TGA 그래프를 가짐;
- [0108] (f) 형태 III은 TGA에 의해 결정 시 약 23.0°C에서 약 150.0°C로 가열한 후에 약 11.11%의 중량 손실을 나타내는 것을 특징으로 함.
- [0109] 포스페이트 염 용매화물의 결정질 형태
- [0110] 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 포스페이트 염의 이소프로필 알콜 및 물의 혼합 용매화물의 결정질 형태 (형태 I V)가 본원에 제공된다.
- [0111] 일부 실시양태에서, 형태 IV는 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같은 XRPD 패턴을 갖는다. XRPD를 사용하여 결정질 형태에 대해 관찰될 수 있는 피크의 위치 및 상대 피크 강도는 표 4에 제시된다.

[0112] 표 4*

위치 [°2 θ]	높이 [cts]	상대 강도 [%]	d-간격 [Å]
4.14	10032.59	100	21.34309
20.02	3193.3	31.83	4.43239
21.57	2307.44	23	4.11582
6.64	2066.06	20.59	13.29494
25.22	1998.24	19.92	3.52879
15.18	1737.53	17.32	5.83117
21.79	1685.86	16.8	4.07634
11.20	957.91	9.55	7.89512
11.65	943.49	9.4	7.59062
24.86	883.24	8.8	3.57905
17.18	881.6	8.79	5.15825
19.17	824.76	8.22	4.6259
23.42	824.7	8.22	3.79606
20.39	817.47	8.15	4.35266
16.69	705.83	7.04	5.3077
25.03	663.02	6.61	3.55525
9.78	656.93	6.55	9.03733
22.89	604.86	6.03	3.88239
23.62	587.8	5.86	3.7637
12.53	552.02	5.5	7.05696
23.96	527.02	5.25	3.71102
20.76	523.04	5.21	4.27501
14.60	515.46	5.14	6.06389
22.16	511.93	5.1	4.00832
21.31	500.6	4.99	4.16693
28.25	495.26	4.94	3.15689
17.71	488.53	4.87	5.00363
12.43	478.94	4.77	7.11454
26.72	473.53	4.72	3.33358
33.66	461.96	4.6	2.66086

[0113]

[0114]

***시뮬레이션을 통해 할당된 피크**

[0115]

일부 실시양태에서, 형태 IV는 표 4에 제공된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 일부 실시양태에서, 형태 IV는 실질적으로 도 4에 제시된 바와 같거나 또는 표 4에 제공된 바와 같은 XRPD 패턴에서 최대 강도를 갖는 각도 2-세타에서의 피크 중 1개 이상 (예를 들어, 적어도 1개, 적어도 2개, 적어도 3개, 적어도 4개, 적어도 5개, 적어도 6개, 적어도 7개, 적어도 8개, 적어도 9개, 또는 적어도 10개)을 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다. 상대 강도 및 피크 할당은 샘플 제조, 마운팅, 기기 및 분석 절차 및 스펙트럼을 취득하는 데 사용된 설정, 단위 셀에 대한 온도 효과, 및 샘플의 용매화, 예를 들어 수화의 정도를 포함한 다수의 인자에 따라 달라질 수 있는 것으로 이해되어야 한다. 예를 들어, 상대 피크 강도 및 피크 할당은 실험 오차 내에서 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 IV에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 $\pm 0.6^\circ$, $\pm 0.4^\circ$, $\pm 0.2^\circ$ 또는 $\pm 0.1^\circ$ 2-세타만큼 달라질 수 있다. 일부 실시양태에서, 형태 IV에 대한 것을 포함하여 본원에 열거된 각각의 피크 할당은 독립적으로 $\pm 0.2^\circ$ 2-세타만큼 달라질 수 있다.

[0116]

일부 실시양태에서, 형태 IV는 표 4에 언급된 바와 같은 각도 2-세타 ($^\circ$)에서 할당된 바와 같은 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 가지며, 그의 각각의 피크는 본원에 기재된 바와 같이 각도 2-세타 ($^\circ$)에서의 할당에서 독립적

4.14±0.2도의 각도 2-세타에서 할당된 피크를 포함하는 XRPD 패턴을 갖는다.

[0117]

본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, II, III 또는 IV)의 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 실질적으로 무수이다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 약 1 중량%, 약 0.5 중량%, 또는 약 0.1 중량% 미만의 물 함량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 물 함량을 갖는다. 예를 들어, 결정질 형태는 약 1-10 중량%의 물 함량을 가질 수 있다. 물 함량은 약 2-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-4 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-4 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-4 중량%일 수 있다. 결정질 형태는 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나에 대해 ±1, ±0.75, ±0.5, ±0.25 또는 ±0.1의 중량%로 변하는 물 함량을 가질 수 있다. 예를 들어, 결정질 형태는 약 1 ±0.75 중량%의 물 함량을 가질 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9.5 ± 0.25 중량%일 수 있다.

[0118]

제조 방법

[0119] 형태 I

[0120] 일부 실시양태에서, 용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 인산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 형태 I을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 슬러리로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 알콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 에탄올을 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 대 인산의 몰비는 약 1:1이다. 일부 실시양태에서, 방법은 실온에서 수행된다. 일부 실시양태에서, 형태 I을 제조하는 방법은 혼합물을 1회 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5회)의 온도 사이클 (예를 들어, 각각의 사이클에 대해 0.05°C/분으로 50°C에서 5°C, 이어서 0.375°C/분으로 5°C에서 50°C)에 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 온도 사이클은 약 0.375°C/분으로, 온도를 약 50°C에서 약 5°C로 감소시키고, 온도를 약 5°C에서 약 50°C로 증가시키는 것을 포함한다.

[0121] 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 쓰비터이온 (ZI)을 형태 I로 전환시키는 것을 포함하는, 형태 I을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI를 형태 I로 전환시키는 것은 용매 중에서 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI와 인산을 혼합하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 알콜을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 1:4 메탄올/에탄올 (v/v)을 포함한다. 일부 실시양태에서, (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI와 인산을 혼합하는 것은: (a1) (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI를 인산 (약 0.25 당량)과 혼합하고, (b1) 형태 I의 시드를 첨가하고, (c1) 인산 (약 0.8 당량)을 단계 (b1)의 혼합물에 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (c1)의 혼합물을 약 30°C에서 약 2시간 동안 저장한 후, 20°C에서 약 2시간 동안 저장한다. 일부 실시양태에서, 형태 I의 제조 방법은 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트의 히드로클로라이드 염을 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI로 전환시키는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 히드로클로라이드 염은 디히드로클로라이드 염이다. 일부 실시양태에서, 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트의 히드로클로라이드 염을 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI로 전환시키는 것은: (a2) 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트의 히드로클로라이드 염을 진한 염산 용액 중에 용해시키고, (b2) 단계 (a2)의 혼합물의 pH를 7.2-7.6으로 조정하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 단계 (a2)의 혼합물의 pH를 조정하는 단계는 NaOH 및/또는 NaHCO₃를 단계 (a2)의 혼합물에 첨가하는 것을 포함한다. 일부 실시양태에서, 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트의 히드로클로라이드 염을 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI로 전환시키는 것은 ZI를 유기 용매로 추출하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 유기 용매는 DCM이다.

[0122] 형태 II

[0123] 일부 실시양태에서, 용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 푸마르산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 형태 II를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 슬러리로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 케톤 (예를 들어, 아세톤), 물 또는 그의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세톤 및 물의 혼합물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 아세톤 대 물은 약 19:1 (v/v)이다. 일부 실시양태에서, 형태 II를 제조하는 방법은 혼합물을 1회 이상 (예를 들어, 1, 2, 3, 4, 또는 5회)의 온도 사이클 (예를 들어, 각각의 사이클에 대해 0.05°C/분으로 50°C에서 5°C, 이어서 0.375°C/분으로 5°C에서 50°C)에 적용하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 각각의 온도 사이클은 약 0.375°C/분으로, 온도를 약 50°C에서 약 5°C로 감소시키고, 온도를 약 5°C에서 약 50°C로 증가시키는

것을 포함한다.

[0124] 형태 III

[0125] 일부 실시양태에서, 용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 1,5-나프탈렌디술폰산의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 형태 III을 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 혼합물은 슬러리로서 제조된다. 일부 실시양태에서, 용매는 아세테이트 (예를 들어, 이소프로필 아세테이트 또는 에틸 아세테이트)를 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 에틸 아세테이트를 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 실온에서 수행된다.

[0126] 형태 IV

[0127] 일부 실시양태에서, 이소프로필 알코올을 포함하는 용매 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 및 인산 (예를 들어, 1:1 몰비)의 혼합물을 제조하는 것을 포함하는, 형태 IV를 제조하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 용매는 물을 형태 IV로 혼입시키는 데 효과적인 물을 포함한다. 일부 실시양태에서, 용매는 메탄올을 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 대기로부터의 물이 형태 IV에 혼입되도록 하는 데 효과적인 물을 포함하는 대기 하에 수행된다. 일부 실시양태에서, 방법은 실온에서 수행된다.

[0128] 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, II, III 또는 IV)를 제조하는 방법의 일부 실시양태에서, 방법은 결정질 형태가 실질적으로 무수이도록 결정질 형태를 제조하는 것 (예를 들어, 건조시키는 것)을 추가로 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서, 방법은 결정질 형태가 약 1 중량%, 약 0.5 중량%, 또는 약 0.1 중량% 미만의 물 함량을 갖도록 결정질 형태를 제조하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 결정질 형태가 약 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 둘 사이의 범위의 물 함량을 갖도록 결정질 형태를 제조하는 것을 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 방법은 가슴 단계를 포함한다. 예를 들어, 결정질 형태는 약 1-10 중량%의 물 함량을 가질 수 있다. 물 함량은 약 2-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9-10 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8-9 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7-8 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6-7 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5-6 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4-5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1-4 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2-4 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3-4 중량%일 수 있다. 결정질 형태는 1, 1.5, 2, 2.5, 3, 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5, 7, 7.5, 8, 8.5, 9, 9.5 또는 10 중량% 중 하나에 대해 ± 1 , ± 0.75 , ± 0.5 , ± 0.25 또는 ± 0.1 의 중량%로 변하는 물 함량을 가질 수 있다. 예를 들어, 결정질 형태는 약 1 ± 0.75 중량%의 물 함량을 가질 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 1.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 2.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 $3.5 \pm$

0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 3.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 4.5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5 ± 0.1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.75 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 5.5 ± 0.25 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 6.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 7.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8.5 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 8.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9 ± 1 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9.5 ± 0.5 중량%일 수 있다. 물 함량은 약 9.5 ± 0.25 중량%일 수 있다.

[0129] 제약 조성물 및 제제

[0130] 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV를 포함한 본원에 상술된 임의의 결정질 형태의 제약 조성물이 본 발명에 포함된다. 따라서, 본 발명은 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV) 및 제약상 허용되는 담체 또는 부형제를 포함하는 제약 조성물을 포함한다. 한 실시양태에서, 제약 조성물은 본원에 상술된 임의의 결정질 형태의 제어 방출을 위한 조성물이다.

[0131] 일부 실시양태에서, 형태 I을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 염의 무정형 또는 비-결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 형태 I을 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%가 형태 I이다. 형태 I을 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%의 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산이 형태 I로 존재한다.

[0132] 일부 실시양태에서, 형태 II를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 염의 무정형 또는 비-결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 형태 II를 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%가 형태 II이다. 형태 II를 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%의 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산이 형태 II로 존재한다.

[0133] 일부 실시양태에서, 형태 III을 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (S)-4-((2-메톡시

에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 염의 무정형 또는 비-결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 형태 III을 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 전체 조성물의 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%가 형태 III이다. 형태 III을 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%의 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산이 형태 III으로 존재한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 형태 IV를 포함하는 조성물이 제공된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 또는 그의 염의 무정형 또는 비-결정질 형태를 실질적으로 함유하지 않는다. 형태 IV를 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 총 조성물의 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%가 형태 IV이다. 형태 IV를 포함하는 조성물의 일부 실시양태에서, 적어도 약 0.1 중량%, 적어도 약 0.3 중량%, 적어도 약 0.5 중량%, 적어도 약 0.8 중량%, 적어도 약 1.0 중량%, 적어도 약 5.0 중량%, 적어도 약 10 중량%, 적어도 약 20 중량%, 적어도 약 30 중량%, 적어도 약 40 중량%, 적어도 약 50 중량%, 적어도 약 60 중량%, 적어도 약 70 중량%, 적어도 약 80 중량%, 적어도 약 85 중량%, 적어도 약 90 중량%, 적어도 약 95 중량%, 적어도 약 96 중량%, 적어도 약 97 중량%, 적어도 약 98 중량%, 적어도 약 99 중량% 또는 적어도 99.9 중량%의 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산이 형태 IV로 존재한다.

[0135] 본원에 개시된 결정질 형태 또는 조성물은 경구, 점막 (예를 들어, 비강, 설하, 질, 협측 또는 직장), 비경구 (예를 들어, 근육내, 피하 또는 정맥내), 국소 또는 경피 전달 형태, 또는 흡입에 적합한 형태를 포함한 임의의 이용가능한 전달 경로를 위해 제제화될 수 있다. 본원에 개시된 결정질 형태 또는 조성물은 정제, 캡슐, 캡슐 (예컨대 경질 젤라틴 캡슐 또는 연질 탄성 젤라틴 캡슐), 카세트, 트로키, 로젠지, 검, 분산액, 좌제, 연고, 스폰지 (찜질제), 페이스트, 분말, 드레싱, 크림, 용액, 패치, 에어로졸 (예를 들어, 비강 스프레이 또는 흡입기), 겔, 현탁액 (예를 들어, 수성 또는 비-수성 액체 현탁액, 수중유 에멀전 또는 유중수 액체 에멀전), 용액 및 엘릭시르를 포함하나 이에 제한되지는 않는 전달 형태를 제공하기에 적합한 담체와 함께 제제화될 수 있다.

[0136] 본원에 개시된 결정질 형태는 활성 성분으로서의 결정질 형태를 제약상 허용되는 담체, 예컨대 상기 언급된 것과 조합함으로써 제제, 예컨대 제약 제제의 제조에 사용될 수 있다. 시스템의 치료 형태 (예를 들어, 경피 패치 대 경구 정제)에 따라, 담체는 다양한 형태일 수 있다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재습윤제, 유화제, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다. 화합물을 포함하는 제제는 또한 가치있는 치료 특성을 갖는 다른 물질을 함유할 수 있다. 제약 제제는 공지된 제약 방법에 의해 제조될 수 있다. 적합한 제제는, 예를 들어 본원에 참조로 포함되는 문헌 [Remington: The Science and Practice of Pharmacy, Lippincott Williams & Wilkins, 21st ed. (2005)]에서 찾아볼 수 있다.

[0137] 본원에 개시된 결정질 형태는 일반적으로 허용되는 경구 조성물, 예컨대 정제, 코팅된 정제, 및 경질 또는 연질 셀 중의 겔 캡슐, 에멀전 또는 현탁액의 형태로 개체 (예를 들어, 인간)에게 투여될 수 있다. 이러한 조성물의 제조에 사용될 수 있는 담체의 예는 락토스, 옥수수 전분 또는 그의 유도체, 활석, 스테아레이트 또는 그의 염 등이다. 연질 셀을 갖는 겔 캡슐을 위한 허용되는 담체는, 예를 들어 식물 오일, 왁스, 지방, 반고체 및 액체 폴리올 등이다. 또한, 제약 제제는 보존제, 가용화제, 안정화제, 재습윤제, 유화제, 감미제, 염료, 조정제, 및 삼투압의 조정을 위한 염, 완충제, 코팅제 또는 항산화제를 함유할 수 있다.

- [0138] 본원에 개시된 결정질 형태는 기재된 임의의 투여 형태로 정제로 제제화될 수 있고, 예를 들어 결정질 형태는 10 mg 정제로서 제제화될 수 있다. 본원에 개시된 결정질 형태에 대한 예시적인 투여량은 미국 특허 출원 공개 번호 2020-0352942로서 공개된 미국 특허 출원 일련 번호 16/843,824 (그 전문이 본원에 참조로 포함됨)에 개시되어 있다.
- [0139] 다양한 실시양태에서, 용량, 예를 들어 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 320, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 480, 500, 525, 550, 560, 575, 600, 625, 640, 650, 675, 700, 720, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 880, 900, 925, 950, 960, 975, 1000, 1025, 또는 1040 밀리그램 중 하나 또는 약: 1, 2.5, 5, 7.5, 10, 15, 20, 25, 30, 35, 40, 45, 50, 55, 60, 75, 80, 85, 90, 95, 100, 105, 110, 115, 120, 125, 130, 140, 150, 160, 170, 175, 180, 190, 200, 225, 240, 250, 275, 300, 320, 325, 350, 375, 400, 425, 450, 475, 480, 500, 525, 550, 560, 575, 600, 625, 640, 650, 675, 700, 720, 725, 750, 775, 800, 825, 850, 875, 880, 900, 925, 950, 960, 975, 1000, 1025, 또는 1040 밀리그램 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 용량은 10 mg 또는 약 10 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 15 mg 또는 약 15 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 20 mg 또는 약 20 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 30 mg 또는 약 30 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 40 mg 또는 약 40 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 50 mg 또는 약 50 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 75 mg 또는 약 75 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 80 mg 또는 약 80 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 100 mg 또는 약 100 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 120 mg 또는 약 120 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 160 mg 또는 약 160 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 240 mg 또는 약 240 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 320 mg 또는 약 320 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 400 mg 또는 약 400 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 480 mg 또는 약 480 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 560 mg 또는 약 560 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 640 mg 또는 약 640 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 720 mg 또는 약 720 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 800 mg 또는 약 800 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 880 mg 또는 약 880 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 960 mg 또는 약 960 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 용량은 1040 mg 또는 약 1040 mg의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.
- [0140] 다양한 실시양태에서, 용량, 예를 들어 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은 약: 320, 400, 480, 560, 640, 720, 800, 880, 960, 또는 1040 mg 중 약 하나, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 범위의 결정질 형태의 양을 포함하는 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.
- [0141] 다양한 실시양태에서, 용량, 예를 들어 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은 약: 400, 480, 560, 640, 720, 800, 880, 960, 또는 1040 mg 중 약 하나의 결정질 형태의 양을 포함하는 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.
- [0142] 다양한 실시양태에서, 용량, 예를 들어 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은 약 320 내지 약 400, 480, 560, 640, 720, 800, 880, 960, 또는 1040 mg 중 어느 하나의 범위의 결정질 형태의 양을 포함하는 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.
- [0143] 다양한 실시양태에서, 용량, 예를 들어 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은 약: 400, 480, 560, 640, 720, 800, 880, 960, 또는 1040 mg 중 하나, 또는 상기 값 중 임의의 2개 사이의 범위의 결정질 형태의 양을 포함하는 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.
- [0144] 일부 실시양태에서, 단위 용량은 상기 단락에서 언급된 밀리그램 단위의 개별 값 중 약 임의의 것의 백분율 범위, 예를 들어 $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 2.5\%$, $\pm 5\%$, $\pm 7.5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$, $\pm 30\%$, $\pm 40\%$, 또는 $\pm 50\%$ 중 하나, 또는 약: $\pm 1\%$, $\pm 2\%$, $\pm 2.5\%$, $\pm 5\%$, $\pm 7.5\%$, $\pm 10\%$, $\pm 15\%$, $\pm 20\%$, $\pm 25\%$, $\pm 30\%$, $\pm 40\%$, 또는 $\pm 50\%$ 중 하나로부터 독립적으로 선택된 임의의 백분율 범위의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, 범위는 $\pm 1\%$ 또는 약 $\pm 1\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 2\%$ 또는 약 $\pm 2\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 2.5\%$ 또는 약 $\pm 2.5\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 5\%$ 일 수 있거나, 또는 약 $\pm 5\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 7.5\%$ 또는 약 $\pm 7.5\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 10\%$ 또는 약 $\pm 10\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 15\%$ 또는 약 $\pm 15\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 20\%$ 또는 약 $\pm 20\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 25\%$ 또는 약 $\pm 25\%$ 일 수 있다. 범위는 $\pm 30\%$ 또는 약

± 30%일 수 있다. 범위는 ± 40% 또는 약 ± 40%일 수 있다. 범위는 ± 50% 또는 약 ± 50%일 수 있다.

[0145]

추가로, 예를 들어 단위 용량은 10 mg ± 1%; 10 mg ± 2%; 10 mg ± 2.5%; 10 mg ± 5%; 10 mg ± 7.5%; 10 mg ± 10%; 10 mg ± 15%; 10 mg ± 20%; 10 mg ± 25%; 10 mg ± 30%; 10 mg ± 40%; 또는 10 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 15 mg ± 1%; 15 mg ± 2%; 15 mg ± 2.5%; 15 mg ± 5%; 15 mg ± 7.5%; 15 mg ± 10%; 15 mg ± 15%; 15 mg ± 20%; 15 mg ± 25%; 15 mg ± 30%; 15 mg ± 40%; 또는 15 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 20 mg ± 1%; 20 mg ± 2%; 20 mg ± 2.5%; 20 mg ± 5%; 20 mg ± 7.5%; 20 mg ± 10%; 20 mg ± 15%; 20 mg ± 20%; 20 mg ± 25%; 20 mg ± 30%; 20 mg ± 40%; 또는 20 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 30 mg ± 1%; 30 mg ± 2%; 30 mg ± 2.5%; 30 mg ± 5%; 30 mg ± 7.5%; 30 mg ± 10%; 30 mg ± 15%; 30 mg ± 20%; 30 mg ± 25%; 30 mg ± 30%; 30 mg ± 40%; 또는 30 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 40 mg ± 1%; 40 mg ± 2%; 40 mg ± 2.5%; 40 mg ± 5%; 40 mg ± 7.5%; 40 mg ± 10%; 40 mg ± 15%; 40 mg ± 20%; 40 mg ± 25%; 40 mg ± 30%; 40 mg ± 40%; 또는 40 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 50 mg ± 1%; 50 mg ± 2%; 50 mg ± 2.5%; 50 mg ± 5%; 50 mg ± 7.5%; 50 mg ± 10%; 50 mg ± 15%; 50 mg ± 20%; 50 mg ± 25%; 50 mg ± 30%; 50 mg ± 40%; 또는 50 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 60 mg ± 1%; 60 mg ± 2%; 60 mg ± 2.5%; 60 mg ± 5%; 60 mg ± 7.5%; 60 mg ± 10%; 60 mg ± 15%; 60 mg ± 20%; 60 mg ± 25%; 60 mg ± 30%; 60 mg ± 40%; 또는 60 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 75 mg ± 1%; 75 mg ± 2%; 75 mg ± 2.5%; 75 mg ± 5%; 75 mg ± 7.5%; 75 mg ± 10%; 75 mg ± 15%; 75 mg ± 20%; 75 mg ± 25%; 75 mg ± 30%; 75 mg ± 40%; 또는 75 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 80 mg ± 1%; 80 mg ± 2%; 80 mg ± 2.5%; 80 mg ± 5%; 80 mg ± 7.5%; 80 mg ± 10%; 80 mg ± 15%; 80 mg ± 20%; 80 mg ± 25%; 80 mg ± 30%; 80 mg ± 40%; 또는 80 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 100 mg ± 1%; 100 mg ± 2%; 100 mg ± 2.5%; 100 mg ± 5%; 100 mg ± 7.5%; 100 mg ± 10%; 100 mg ± 15%; 100 mg ± 20%; 100 mg ± 25%; 100 mg ± 30%; 100 mg ± 40%; 또는 100 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 120 mg ± 1%; 120 mg ± 2%; 120 mg ± 2.5%; 120 mg ± 5%; 120 mg ± 7.5%; 120 mg ± 10%; 120 mg ± 15%; 120 mg ± 20%; 120 mg ± 25%; 120 mg ± 30%; 120 mg ± 40%; 또는 120 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 160 mg ± 1%; 160 mg ± 2%; 160 mg ± 2.5%; 160 mg ± 5%; 160 mg ± 7.5%; 160 mg ± 10%; 160 mg ± 15%; 160 mg ± 20%; 160 mg ± 25%; 160 mg ± 30%; 160 mg ± 40%; 또는 160 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 240 mg ± 1%; 240 mg ± 2%; 240 mg ± 2.5%; 240 mg ± 5%; 240 mg ± 7.5%; 240 mg ± 10%; 240 mg ± 15%; 240 mg ± 20%; 240 mg ± 25%; 240 mg ± 30%; 240 mg ± 40%; 또는 240 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 320 mg ± 1%; 320 mg ± 2%; 320 mg ± 2.5%; 320 mg ± 5%; 320 mg ± 7.5%; 320 mg ± 10%; 320 mg ± 15%; 320 mg ± 20%; 320 mg ± 25%; 320 mg ± 30%; 320 mg ± 40%; 또는 320 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 400 mg ± 1%; 400 mg ± 2%; 400 mg ± 2.5%; 400 mg ± 5%; 400 mg ± 7.5%; 400 mg ± 10%; 400 mg ± 15%; 400 mg ± 20%; 400 mg ± 25%; 400 mg ± 30%; 400 mg ± 40%; 또는 400 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 480 mg ± 1%; 480 mg ± 2%; 480 mg ± 2.5%; 480 mg ± 5%; 480 mg ± 7.5%; 480 mg ± 10%; 480 mg ± 15%; 480 mg ± 20%; 480 mg ± 25%; 480 mg ± 30%; 480 mg ± 40%; 또는 480 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 560 mg ± 1%; 560 mg ± 2%; 560 mg ± 2.5%; 560 mg ± 5%; 560 mg ± 7.5%; 560 mg ± 10%; 560 mg ± 15%; 560 mg ± 20%; 560 mg ± 25%; 560 mg ± 30%; 560 mg ± 40%; 또는 560 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 640 mg ± 1%; 640 mg ± 2%; 640 mg ± 2.5%; 640 mg ± 5%; 640 mg ± 7.5%; 640 mg ± 10%; 640 mg ± 15%; 640 mg ± 20%; 640 mg ± 25%; 640 mg ± 30%; 640 mg ± 40%; 또는 640 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 720 mg ± 1%; 720 mg ± 2%; 720 mg ± 2.5%; 720 mg ± 5%; 720 mg ± 7.5%; 720 mg ± 10%; 720 mg ± 15%; 720 mg ± 20%; 720 mg ± 25%; 720 mg ± 30%; 720 mg ± 40%; 또는 720 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 800 mg ± 1%; 800 mg ± 2%; 800 mg ± 2.5%; 800 mg ± 5%; 800 mg ± 7.5%; 800 mg ± 10%; 800 mg ± 15%; 800 mg ± 20%; 800 mg ± 25%; 800 mg ± 30%; 800 mg ± 40%; 또는 800 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 880 mg ± 1%; 880 mg ± 2%; 880 mg ± 2.5%; 880 mg ± 5%; 880 mg ± 7.5%; 880 mg ± 10%; 880 mg ± 15%; 880 mg ± 20%; 880 mg ± 25%; 880 mg ± 30%; 880 mg ± 40%; 또는 880 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 960 mg ± 1%; 960 mg

± 2%; 960 mg ± 2.5%; 960 mg ± 5%; 960 mg ± 7.5%; 960 mg ± 10%; 960 mg ± 15%; 960 mg ± 20%; 960 mg ± 25%; 960 mg ± 30%; 960 mg ± 40%; 또는 960 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 단위 용량은 1040 mg ± 1%; 1040 mg ± 2%; 1040 mg ± 2.5%; 1040 mg ± 5%; 1040 mg ± 7.5%; 1040 mg ± 10%; 1040 mg ± 15%; 1040 mg ± 20%; 1040 mg ± 25%; 1040 mg ± 30%; 1040 mg ± 40%; 또는 1040 mg ± 50% 중 하나의 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0146] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 적어도 약: 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 또는 2500 ng/mL, 또는 약: 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 또는 2500 ng/mL 중 하나 초과; 또는 상기 농도 중 임의의 2개 사이의 범위, 예컨대 700-1500, 700-900, 800-1300, 750-950, 800-1000, 850-950, 850-1050, 900-1400, 900-1300, 900-1200, 900-1100, 950-1050, 950-1400, 950-1150, 1000-1400, 1000-1300, 1000-1200, 700-2500, 1000-2500, 1500-2500, 1500-2000, 1500-2500, 2000-2500 ng/mL 등의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다. 예를 들어, C_{max} 는 700 ng/mL 또는 약 700 ng/mL 또는 약 700 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 750 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 또는 약 750 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 800 ng/mL 또는 약 800 ng/mL 또는 약 800 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 850 ng/mL 또는 약 850 ng/mL 또는 약 850 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 900 ng/mL 또는 약 900 ng/mL 또는 약 900 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 950 ng/mL 또는 약 950 ng/mL 또는 약 950 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1000 ng/mL 또는 약 1000 ng/mL 또는 약 1000 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1050 ng/mL 또는 약 1050 ng/mL 또는 약 1050 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1100 ng/mL 또는 약 1100 ng/mL 또는 약 1100 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1200 ng/mL 또는 약 1200 ng/mL 또는 약 1200 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1300 ng/mL 또는 약 1300 ng/mL 또는 약 1300 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1400 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 또는 약 1400 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1500 ng/mL 또는 약 1500 ng/mL 또는 약 1500 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1600 ng/mL 또는 약 1600 ng/mL 또는 약 1600 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1700 ng/mL 또는 약 1700 ng/mL 또는 약 1700 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1800 ng/mL 또는 약 1800 ng/mL 또는 약 1800 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 1900 ng/mL 또는 약 1900 ng/mL 또는 약 1900 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2000 ng/mL 또는 약 2000 ng/mL 또는 약 2000 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2100 ng/mL 또는 약 2100 ng/mL 또는 약 2100 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2200 ng/mL 또는 약 2200 ng/mL 또는 약 2200 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2300 ng/mL 또는 약 2300 ng/mL 또는 약 2300 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2400 ng/mL 또는 약 2400 ng/mL 또는 약 2400 ng/mL 이상일 수 있다. C_{max} 는 2500 ng/mL 또는 약 2500 ng/mL 또는 약 2500 ng/mL 이상일 수 있다.

[0147] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 적어도 약: 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 1450, 또는 1500 ng/mL 중 하나, 또는 상기 농도 중 임의의 2개 사이의 범위의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0148] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 하한치로서 적어도 약: 700, 750, 800, 850, 900, 950, 1000, 1050, 1100, 1150, 1200, 1250, 1300, 1350, 1400, 또는 1450 ng/mL 중 어느 하나 내지 상한치로서 1500 ng/mL의 범위의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0149] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 적어도 약: 1500, 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400 또는 2500 ng/mL 중 하나, 또는 상기 농도 중 임의의 2개 사이의 범위의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0150] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 적어도 약: 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400 또는 2500 ng/mL 중 하나, 또는 상기 농도 중 임의의 2개 사이의 범위의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성

하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0151] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 적어도 1500 ng/mL 내지 1600, 1700, 1800, 1900, 2000, 2100, 2200, 2300, 2400, 또는 2500 ng/mL 중 어느 하나의 범위의 개체의 혈장 중 C_{max} 를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있다.

[0152] 단위 용량, 예컨대 1일 투여를 위한 단위 용량은, 개체의 혈장 중 C_{max} (ng/mL)를 생성하기 위한, 개체에의 투여에 유효한 양의 결정질 형태를 포함할 수 있으며, 상기 C_{max} 는 개체에서의 $\alpha_V\beta_6$ 또는 $\alpha_V\beta_1$ 의 백분율을, 적어도: 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 또는 100 중 하나, 또는 적어도 약: 50, 55, 60, 65, 70, 75, 80, 85, 90, 95, 97, 98, 99 또는 100 중 하나, 또는 상기 백분율 중 임의의 둘 사이의 범위, 예를 들어 50-100, 60-90, 70-90, 75-95, 90-95, 90-98, 90-99 등 억제하는 데 효과적인 혈장-조정된 농도에 상응한다. 일부 실시양태에서, 결정질 형태는 이 중 $\alpha_V\beta_6$ 및 $\alpha_V\beta_1$ 억제제일 수 있고, C_{max} 는 개체에서 $\alpha_V\beta_6$ 및 $\alpha_V\beta_1$ 각각의 백분율을 억제하는 데 효과적인 혈장-조정된 농도에 상응할 수 있으며, 각각의 백분율은 상기 백분율로부터 독립적으로 선택되거나, 또는 상기 백분율 중 임의의 2개 사이의 범위이다. 예를 들어, 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 50% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 60% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 70% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 80% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 90% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 95% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 97% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 98% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 적어도 약 99% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_6$ 을 약 100% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 또한, 예를 들어 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 50% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 60% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 70% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 80% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 90% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 95% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 97% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 적어도 약 98% 억제하는 데 효과적일 수 있다. 혈장-조정된 농도는 $\alpha_V\beta_1$ 을 약 100% 억제하는 데 효과적일 수 있다. "각각 독립적으로 선택된 대상체에서의 $\alpha_V\beta_6$ 및/또는 $\alpha_V\beta_1$ 각각의 백분율"이라는 언급은, 대안적으로, 단일 $\alpha_V\beta_6$ 억제제 및 상응하는 백분율, 단일 $\alpha_V\beta_1$ 억제제 및 상응하는 백분율, 또는 이 중 $\alpha_V\beta_6/\alpha_V\beta_6$ 억제제 및 상응하는 독립적으로 선택된 백분율을 의미한다.

[0153] 1일 투여를 위한 투여 형태는 그를 필요로 하는 개체에게 1일 1회 투여될 수 있다. 즉, 매일 투여될 결정질 형태의 총량은 매일 모두 함께 한번에 투여될 수 있다. 대안적으로, 결정질 형태의 총량이 1일 2회 이상의 부분으로 투여되는 것이 바람직한 경우에, 적절한 양의 결정질 형태를 함유하는 투여 형태는 매일 2회 이상, 예컨대 1일 2회, 1일 3회 또는 1일 4회 투여될 수 있다.

[0154] 본원에 개시된 결정질 형태를 포함하는 조성물이 또한 기재된다. 일부 실시양태에서, 조성물은 인간 또는 수의학적 의약으로서 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 방법에 사용하기 위한 것이다. 일부 실시양태에서, 조성물은 본원에 기재된 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.

[0155] **사용 방법**

[0156] 본원에 개시된 결정질 형태 및 조성물은 본원에 제공된 바와 같은 투여 및 치료 방법에 사용될 수 있다. 결정질 형태 및 조성물은 또한 시험관내 방법, 예컨대 스크리닝 목적을 위해 및/또는 품질 관리 검정을 수행하기 위해 화합물 또는 조성물을 세포에 투여하는 시험관내 방법에 사용될 수 있다.

[0157] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환의 치료를 필요로 하는 개체에게 치료 유효량의 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 섬유화 질환을

치료하는 방법이 제공된다. 일부 실시양태에서, 개체는 인간이다. 개체, 예컨대 인간은 치료를 필요로 할 수 있으며, 예컨대 섬유화 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 인간이다.

- [0158] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환이 발생할 위험이 있는 개체 (예컨대 인간)에게 치료 유효량의 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 섬유화 질환의 발병 및/또는 발생을 지연시키는 방법이 제공된다. 지연된 발생은 개체가 섬유화 질환을 발생시키지 않는 경우의 예방을 포괄할 수 있는 것으로 인지된다. 한 측면에서 섬유화 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 섬유화 질환이 발생할 1개 이상의 위험 인자를 갖거나 갖는 것으로 의심된다. 섬유화 질환에 대한 위험 인자는 개체의 연령 (예를 들어, 중년 또는 노인), 염증의 존재, 섬유화 질환의 발생과 연관된 1종 이상의 유전 성분을 갖는 것, 의료 병력, 예컨대 섬유증 또는 섬유증과 연관된 것으로 여겨지는 의학적 상태에 대한 증진된 감수성과 연관된 것으로 여겨지는 약물 또는 절차 (예를 들어, 방사선학)를 사용한 치료, 흡연 이력, 직업 및/또는 환경 인자, 예컨대 섬유화 질환의 발생과 연관된 오염물에 대한 노출의 존재를 포함할 수 있다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환이 발생할 위험이 있는 개체는 NAFLD, NASH, CKD, 경피증, 크론병, NSIP, PSC, PBC를 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체, 또는 심근경색을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체이다.
- [0159] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 조직, 예컨대 폐 (폐 섬유증), 간, 피부, 심장 (심장 섬유증), 신장 (신장 섬유증) 또는 위장관 (위장 섬유증)의 섬유증이다.
- [0160] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 폐 섬유증 (예컨대 IPF), 간 섬유증, 피부 섬유증, 경피증, 심장 섬유증, 신 섬유증, 위장 섬유증, 원발성 경화성 담관염 또는 담즙성 섬유증 (예컨대 PBC)이다.
- [0161] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 폐 섬유증, 예를 들어 특발성 폐 섬유증 (IPF)이다. 일부 실시양태에서, 폐 섬유증은, 예를 들어 간질성 폐 질환, 방사선-유발 폐 섬유증, 또는 간질성 폐 질환과 연관된 전신 경화증이다.
- [0162] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 원발성 경화성 담관염 또는 담즙성 섬유증이다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 원발성 담즙성 담관염 (원발성 담즙성 간경변증으로도 공지됨) 또는 담도 폐쇄증이다.
- [0163] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 섬유화 비특이적 간질성 폐렴 (NSIP)이다.
- [0164] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 간 섬유증, 예를 들어 감염성 간 섬유증 (병원체, 예컨대 HCV, HBV 또는 기생충, 예컨대 주혈흡충증 유발), NASH, 알콜성 지방증 유발 간 섬유증 및 간경변증이다. 일부 실시양태에서, 간 섬유증은 비알콜성 지방간 질환 (NAFLD)이다. 일부 실시양태에서, 간 섬유증은 NASH이다.
- [0165] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 담도 섬유증이다.
- [0166] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 신섬유증, 예를 들어 당뇨병성 신경화증, 고혈압성 신경화증, 초점성 분절성 사구체경화증 ("FSGS"), 및 조영제 유발 신병증으로부터의 급성 신장 손상이다. 여러 실시양태에서, 섬유화 질환은 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신장 질환 또는 만성 신장 질환이다.
- [0167] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 사구체신염, 말기 신장 질환, 청각 상실, 눈의 수정체에 대한 변화, 혈뇨 또는 단백뇨 중 하나 이상을 특징으로 한다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 알포트 증후군이다.
- [0168] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 전신 및 국부 경화증 또는 경피증, 케로이드 및 비대성 반흔, 또는 수술 후 유착이다. 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 경피증 또는 전신 경화증이다.
- [0169] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 아테롬성동맥경화증 또는 재협착이다.
- [0170] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 위장 섬유증, 예를 들어 크론병이다.
- [0171] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환은 심장 섬유증, 예를 들어 심근경색 후 유발 섬유증 및 유전성 심근병증이다.
- [0172] 일부 실시양태에서, 방법은 적어도 1종의 인테그린의 활성의 조절을 필요로 하는 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 예를 들어, 방법은 $\alpha_V\beta_6$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 $\alpha_V\beta_1$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 것은, 예를 들어 적어도 1종의 인테그린을 억제하는 것을 포함할 수 있다. 방법은 개체에게 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 데 유효한 양의 결정질 형태, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함할 수 있다. 적어도 1종의 인테그린의 활성의 조절을 필요로 하는 개체는 본원에 기재된 임의의 섬유화 질환 또는 상태를 가질 수 있다. 예를 들어, 섬유화 질환 또는 상태는 특발성 폐 섬유증, 간질성 폐 질환, 방사선-유발 폐 섬유증, 비알콜성 지방

간 질환 (NAFLD), 비알콜성 지방간염 (NASH), 알콜성 간 질환 유발 섬유증, 알포트 증후군, 원발성 경화성 담관염, 원발성 담즙성 담관염 (원발성 담즙성 간경변증으로도 공지됨), 담도 폐쇄증, 전신 경화증 연관 간질성 폐 질환, 경피증 (전신 경화증으로도 공지됨), 당뇨병성 신병증, 당뇨병성 신장 질환, 초점성 분절성 사구체경화증, 만성 신장 질환 또는 크론병을 포함할 수 있다. 방법은 개체에 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 데 유효한 양의 결정질 형태, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 개체는 NASH에 대한 치료를 필요로 한다. 방법은 개체에 개체에서 적어도 1종의 인테그린의 활성을 조정하는 데 유효한 양의 결정질 형태, 예를 들어 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 중 적어도 1종을 투여하는 것을 포함할 수 있으며, 개체는 IPF에 대한 치료를 필요로 한다.

[0173] 섬유화 질환은 주로 $\alpha_V\beta_6$ 에 의해 매개될 수 있으며, 예를 들어 섬유화 질환은 특발성 폐 섬유증 또는 신섬유증을 포함할 수 있다. 따라서, 방법은 주로 $\alpha_V\beta_6$ 에 의해 매개되는 상태, 예컨대 IPF를 치료하기 위해 $\alpha_V\beta_6$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 섬유화 질환은 주로 $\alpha_V\beta_1$ 에 의해 매개될 수 있으며, 예를 들어 섬유화 질환은 NASH를 포함할 수 있다. 따라서, 방법은 주로 $\alpha_V\beta_1$ 에 의해 매개되는 상태, 예를 들어 NASH를 치료하기 위해 $\alpha_V\beta_1$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다. 섬유화 질환은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 에 의해 매개될 수 있고, 예를 들어 섬유화 질환은 PSC 또는 담도 폐쇄증을 포함할 수 있다. 따라서, 방법은 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 둘 다에 의해 매개되는 상태를 치료하기 위해 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 의 활성을 조정하는 것을 포함할 수 있다.

[0174] 결정질 형태는 $\alpha_V\beta_1$ 의 조정제, 예를 들어 억제제일 수 있다. 결정질 형태는 $\alpha_V\beta_6$ 의 조정제, 예를 들어 억제제일 수 있다. 결정질 형태는 이중 조정제, 예컨대 $\alpha_V\beta_1$ 및 $\alpha_V\beta_6$ 의 이중 억제제, 예를 들어 이중 선택적 억제제일 수 있다.

[0175] $\alpha_V\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 중 1종 또는 둘 다의 활성을 조정 또는 억제하여 섬유화 질환을 갖는 개체를 치료하는 것은 $\alpha_V\beta_1$ 인테그린, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, 또는 $\alpha_V\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린이 개체에서 섬유화 질환을 치료하기에 충분한 정도로 조정 또는 억제된다는 것을 나타낸다.

[0176] 일부 실시양태에서, 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)가 제공된다. 또한, 섬유화 질환의 치료를 위한 의약의 제조에서의 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)의 용도가 제공된다.

[0177] 일부 실시양태에서, 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함하는, 개체에서 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다.

[0178] 또한, 세포에 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함하는, 세포에서 TGF β 활성화를 억제하는 방법이 제공된다.

[0179] 또한, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린의 억제를 필요로 하는 개체에 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함하는, 상기 개체에서 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 하나의 이러한 방법에서, 결정질 형태는 선택적 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 억제제이다. 또 다른 이러한 방법에서, 결정질 형태는 $\alpha_4\beta_1$, $\alpha_V\beta_8$ 및/또는 $\alpha_2\beta_3$ 인테그린을 실질적으로 억제하지 않는다. 또 다른 이러한 방법에서, 결정질 형태는 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 억제하지만, $\alpha_4\beta_1$ 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 또 다른 이러한 방법에서, 결정질 형태는 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 억제하지만, $\alpha_V\beta_8$ 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 추가의 이러한 방법에서, 결정질 형태는 $\alpha_V\beta_6$ 인테그린을 억제하지만, $\alpha_2\beta_3$ 인테그린은 실질적으로 억제하지 않는다. 한 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, 및 $\alpha_V\beta_1$, $\alpha_V\beta_3$, $\alpha_V\beta_5$, $\alpha_2\beta_1$, $\alpha_3\beta_1$, $\alpha_6\beta_1$, $\alpha_7\beta_1$ 및 $\alpha_{11}\beta_1$ 인테그린 중 1종 이상의 억제를 필요로 하는 개체에서 상기 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_1$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, $\alpha_V\beta_3$ 인테그린 및 $\alpha_V\beta_5$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_2\beta_1$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린, $\alpha_2\beta_1$ 인테그린 및 $\alpha_3\beta_1$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_6\beta_1$ 인테

그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_7\beta_1$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 또 다른 실시양태에서, $\alpha_V\beta_6$ 인테그린 및 $\alpha_{11}\beta_1$ 인테그린을 억제하는 방법이 제공된다. 모든 이러한 실시양태에서, 한 측면에서 억제 방법은 그를 필요로 하는 개체, 예컨대 섬유화 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되는 개체에 대한 것이고, 여기서 방법은 개체에게 본원에 개시된 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 또는 형태 IV)를 투여하는 것을 포함한다.

[0180] 임의의 기재된 방법에서, 한 측면에서 개체는 인간, 예컨대 방법을 필요로 하는 인간이다. 개체는 섬유화 질환으로 진단되었거나 섬유화 질환을 갖는 것으로 의심되는 인간일 수 있다. 개체는 검출가능한 질환을 갖지 않지만 섬유화 질환이 발생할 1개 이상의 위험 인자를 갖는 인간일 수 있다.

[0181] **키트**

[0182] 또 다른 측면에서, 본원에 개시된 1종 이상의 결정질 형태 (예를 들어, 형태 I, 형태 II, 형태 III 및/또는 형태 IV) 또는 본원에 기재된 바와 같은 결정질 형태를 포함하는 제약 조성물을 포함하는 키트가 제공된다. 키트는 본원에 개시된 임의의 결정질 형태를 사용할 수 있다. 키트는 본원에 기재된 임의의 하나 이상의 용도를 위해 사용될 수 있고, 따라서 섬유화 질환의 치료에 사용하기 위한 지침서를 함유할 수 있다.

[0183] 키트는 일반적으로 적합한 포장을 포함한다. 키트는 본원에 기재된 임의의 화합물을 포함하는 1개 이상의 용기를 포함할 수 있다. 각각의 성분 (1종 초과 성분은 존재하는 경우)은 개별 용기 내에 포장될 수 있거나, 또는 일부 성분은 교차-반응성 및 보관 수명이 허용되는 경우에 1개의 용기 내에 조합될 수 있다. 키트의 1종 이상의 성분은 멸균될 수 있고/거나 멸균 포장 내에 함유될 수 있다.

[0184] 키트는 단위 투여 형태, 벌크 포장 (예를 들어, 다중-용량 포장) 또는 단위 용량 미만으로 존재할 수 있다. 예를 들어, 개체의 유효 치료를 연장된 기간, 예컨대 1주, 2주, 3주, 4주, 6주, 8주, 3개월, 4개월, 5개월, 7개월, 8개월, 9개월 또는 그 초과 중 임의의 기간 동안 제공하기에 충분한 투여량 (예를 들어, 치료 유효량)의 본원에 개시된 바와 같은 화합물 및/또는 본원에 상술된 질환 (예를 들어, 섬유증)에 유용한 제2 제약 활성 화합물을 함유하는 키트가 제공될 수 있다. 키트는 또한 결정질 형태의 다중 단위 용량 및 사용 지침서를 포함할 수 있고, 약국 (예를 들어, 병원 약국 및 조제 약국)에서의 저장 및 사용에 충분한 양으로 포장될 수 있다.

[0185] 키트는 임의로 지침서의 세트, 일반적으로 서면 지침서를 포함할 수 있지만, 본 발명의 방법의 성분(들)의 사용과 관련하여 지침서를 함유하는 전자 저장 매체 (예를 들어, 자기 디스켓 또는 광학 디스크)가 또한 허용된다. 키트에 포함된 지침서는 일반적으로 성분 및 개체에 대한 그의 투여에 관한 정보를 포함한다.

[0186] **실시예**

[0187] 하기 실시예는 본 출원에 개시된 실시양태의 이해를 추가로 돕기 위해 제공되며, 실시예가 속하는 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 널리 공지된 통상적인 방법의 이해를 전제한다. 하기 기재된 특정한 물질 및 조건은 본원에 개시된 실시양태의 특정한 측면을 예시하도록 의도되며, 그의 합리적인 범주를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

[0188] 하기 약어가 본원에 사용될 수 있다:

XRPD	X선 분말 회절
DSC	시차 주사 열량측정
TGA	열중량측정 분석
DVS	동적 증기 수착
equiv. 또는 eq.	당량
RH	상대 습도
RT	실온
MEK	메틸 에틸 케톤
IPAc	이소프로필 아세테이트
MIBK	4-메틸-2-펜타논
EtOH	에탄올
DMSO	디메틸 술폭시드
TBME 또는 MTBE	tert-부틸 메틸 에테르
THF	테트라히드로푸란
2-MeTHF	2-메틸테트라히드로푸란
CPME	시클로펜틸 메틸 에테르
DCM	디클로로메탄
MeOH	메탄올
ACN	아세토니트릴
IPA	이소프로필 알콜
TFA	트리플루오로아세트산
API	활성 제약 성분
HPLC	고성능 액체 크로마토그래피

[0189]

[0190] 결정질 형태를 하기 기재된 절차를 사용하여 XRPD, DSC, TGA, DVS, ¹H NMR, 및 HPLC를 포함한 다양한 분석 기술에 의해 특징화하였다.

[0191]

XRPD

[0192]

XRPD 분석을 위해, 달리 언급되지 않는 한, 패널리티컬 엠피리언(PANalytical Empryan) 및 엑스' 퍼트3(X' Pert3) X선 분말 회절계를 사용하였다. 사용된 XRPD 파라미터는 하기 표에 열거되어 있다.

[0193] XRPD 시험에 대한 파라미터

파라미터	엠펜리언	엑스' 퍼트3
X선 파장	Cu, K α ; K α 1 (Å): 1.540598	Cu, K α ; K α 1 (Å): 1.540598
	K α 2 (Å): 1.544426 강도 비	K α 2 (Å): 1.544426 강도 비
X선 튜브 설정	K α 2/K α 1: 0.50 45 kV, 40 mA	K α 2/K α 1: 0.50 45 kV, 40 mA
발산 슬릿	자동	1/8 °
스캔 모드	연속식	연속식
스캔 범위 (2 θ /°)	3°~40°	3°~40°
단계 크기 (2 θ /°)	0.0167°	0.0263°
스캔 단계 시간 (s)	17.780	46.665
시험 시간 (s)	약 5분 30초	약 5분

[0194]

[0195] TGA 및 DSC

[0196] TGA 데이터를 TA 인스트루먼트(TA Instruments)로부터의 TA 디스커버리(Discovery)5500/Q5000 TGA를 사용하여 수집하였다. DSC는 TA 인스트루먼트로부터의 TA 디스커버리2500/Q2000 DSC를 사용하여 수행하였다. 사용된 상세한 파라미터는 하기 표에 열거되어 있다.

[0197] TGA 및 DSC 시험에 대한 파라미터

파라미터	TGA	DSC
방법	경사	경사
샘플 펜	알루미늄, 개방형	알루미늄, 크립프형/개방형
온도	RT- 목적 온도	25 °C - 목적 온도
가열 속도	10 °C /분	10 °C /분
피징 기체	N2	N2

[0198]

[0199] DVS

[0200] DVS를 SMS (표면 측정 시스템) DVS 인트린식(Intrinsic)을 통해 측정하였다. 25°C에서의 상대 습도를 LiCl, Mg(NO₃)₂ 및 KCl의 조해점에 대해 보정하였다. DVS 시험에 대한 파라미터를 하기 표에 열거되어 있다.

[0201] DVS 시험에 대한 파라미터

파라미터	DVS
온도	25°C
샘플 크기	10 ~ 20 mg
기체 및 유량	N ₂ , 200 mL/분
dm/dt	0.002%/분
최소 dm/dt 안정성	10분
지속기간	
최대 평형 시간	180분
RH 범위	95% RH-0% RH-95% RH
RH 스텝 크기	10% (90% RH-0% RH-90% RH) 5% (95% RH-90% RH 및 90% RH-95% RH)

[0202]

[0203] ¹H NMR

[0204] ¹H NMR을 브루커 400 MHz NMR 분광계 상에서 용매로서 D₂O를 사용하여 수집하였다.

[0205] HPLC

[0206] 애질런트 HPLC를 이용하였고, 순도 및 화학량론적 비 측정을 위한 상세한 크로마토그래피 조건은 하기 표에 열거되어 있다.

[0207] 순도 시험을 위한 크로마토그래피 조건 및 파라미터

파라미터	애질런트 1260 DAD 검출기	
칼럼	위티스 엑스브리지 칼럼 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)	
이동상	A: H ₂ O (0.1% TFA), B: ACN (0.1% TFA)	
구배 표	시간 (분)	%B
	0.0	5
	20.0	15
	30.0	30
	35.0	90
	38.0	90
	38.1	5
	45.0	5
실행 시간	45.0분	
체류 시간	0.0분	
유량	1.0 mL/분	
주입 부피	5 μL	
검출기 파장	316 nm에서의 UV	
칼럼 온도	40 °C	
샘플러 온도	5 °C	
희석제	H ₂ O:ACN=9:1	

[0208]

[0209] 화학량론적 비 시험을 위한 크로마토그래피 조건 및 파라미터

파라미터	애질런트 1260 DAD 검출기	
칼럼	위티스 엑스브리지 칼럼 (4.6 x 150 mm, 3.5 μm)	
이동상	A: H ₂ O (0.1% TFA), B: ACN (0.1% TFA)	
구배 표	시간 (분)	%B
	0.0	10
	5.0	15
	7.0	30
	10.0	90
	11.0	90
	11.1	10
	15.0	10
실행 시간	15.0분	
체류 시간	0.0분	
유량	1.0 mL/분	
주입 부피	5 μL	
검출기 파장	316 nm에서의 UV	
칼럼 온도	40 °C	
샘플러 온도	5 °C	
희석제	H ₂ O:ACN=9:1	

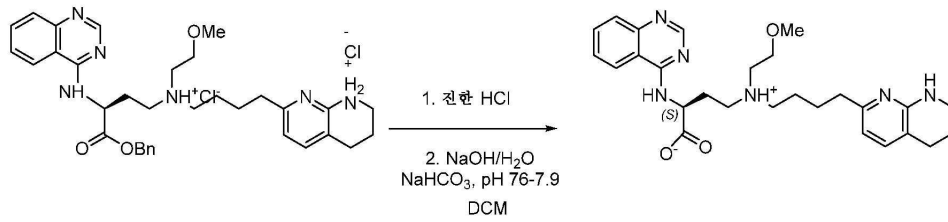
[0210]

[0211] 실시예 1. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-

4-일아미노)부탄산의 제조

- [0212] (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산은 US 20190276449에 개시된 절차를 사용하여 제조될 수 있다.
- [0213] 실시예 2. 염 연구
- [0214] 염 스크리닝 실험은 5종의 별개의 용매계에서 30종의 염 형성제 (염기 및 산 포함)를 사용하여 150가지 조건 하에 수행하였다 (표 5). 무정형 유리형태 및 상응하는 염 형성제를 5종의 상이한 용매계 중에서 1:1의 몰비로 혼합한 다음, 실온에서 대략 5일 동안 교반하였다. 원심분리 후, 생성된 고체를 진공 하에 실온에서 4시간 동안 건조시킨 다음, XRPD에 의해 분석하였다.
- [0215] 5종의 상이한 용매계 중 1:2 (API/인산)의 몰비는 추가의 포스페이트 염 형태를 생성하지 않았다.
- [0216] 실시예 3. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 유리 형태로부터의 형태 I의 제조
- [0217] (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 무정형 유리형태 ~20 mg을 인산 (85%) 4.3 mg과 혼합하고, EtOH 중에서 실온에서 5일 동안 슬러리화함으로써 형태 I을 제조하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA, ¹H NMR, 및 HPLC에 의해 분석하였다. XRPD 패턴은 도 1a에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 도 1b에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 150°C까지 5.21%의 중량 손실을 나타냈고, 88.3, 136.3 및 197.6°C에서의 3개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O) 데이터는 2.5% 중량 백분율의 잔류 EtOH를 나타냈다. HPLC/IC 분석에 기초하여, API:산의 몰비는 1:1이었다.
- [0218] 100 mg 규모의 형태 I을, 사이클링 온도 (0.05°C/분으로 50°C에서 5°C, 이어서 0.375°C/분으로 5°C에서 50°C, 3회 사이클)에서 2.5 mL EtOH 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 무정형 유리형태 99.5 mg 및 등몰량의 인산 (24.8 mg, 85%)의 슬러리화에 의해 수득하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA, ¹H NMR, 및 HPLC에 의해 분석하였다. XRPD 패턴은 도 1a에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 도 1c에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 110°C까지 5.04%의 중량 손실을 나타냈고, 86.1, 140.8 및 197.0°C에서의 3개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O)은 0.4% 중량 백분율의 잔류 EtOH를 나타냈다. HPLC/IC 분석에 기초하여, API:인산의 몰비는 1:1이었다.
- [0219] 1 g 규모의 형태 I을, 25 mL 무수 EtOH (≥99.7%) 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 1.04 g 무정형 유리형태 및 등몰량의 인산 (232.9 mg, 85%)의 슬러리화에 의해 실온에서 형태 I 시드를 사용하여 수득하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA, ¹H NMR, 및 HPLC에 의해 분석하였다. XRPD 패턴은 도 1a에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 도 1d에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 150°C까지 10.23%의 중량 손실을 나타냈고, 77.3, 132.2 및 197.0°C에서의 3개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O)은 0.2% 중량 백분율의 잔류 EtOH를 나타냈다. HPLC/IC 분석에 기초하여, API:인산의 몰비는 1:0.9였다.
- [0220] 4.5 g 규모의 형태 I을, 무수 EtOH (≥99.7%) (112 mL) 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 4.5 g 무정형 유리형태 및 등몰량의 85% 인산 (1.05 g)을 실온에서 슬러리화하고, 약 1 wt% 형태 I 시드로 시딩하여 수득하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA, DVS, ¹H NMR, 및 HPLC에 의해 분석하였다. XRPD 패턴은 도 1a에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 도 1e에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 150°C까지 7.37%의 중량 손실을 나타냈고, 95.2, 134.1 및 200.9°C에서의 3개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O)은 2 wt%의 잔류 EtOH를 나타냈다. HPLC/IC 분석에 기초하여, API:인산의 몰비는 1:1이었다. DVS 그래프는 도 1f에 제시된다. 이는 25°C/80%RH에서 16.4% 수분 흡수를 나타냈고, 형태 I은 DVS 시험 후에 조해성이었다.
- [0221] 실시예 4. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 썬비터이온으로부터의 형태 I의 제조
- [0222] 에탄올 중 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-

4-일아미노)부탄산 쓰비티이온 (ZI) 용액의 제조 방법 및 이를 형태 I로 전환시키는 방법이 하기에 기재된다.



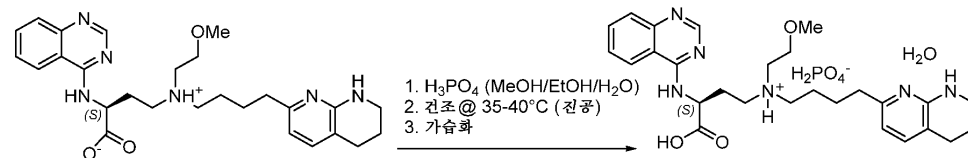
[0223]

[0224]

벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트·2HCl (1x, 1 당량, 검정 함량에 대해 보정되지 않은 벌크상태)을 진한 HCl (2.06 x) 중에 용해시키고, 약 28℃에서 약 18시간 동안 교반하였다. 혼합물을 물로 희석하고, NaOH (50%, 사용된 HCl과 동등 당량)로 중화시켜 pH ~7.2를 갖는 혼합물을 수득하였다. 미반응 벤질 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부타노에이트 뿐만 아니라 불순물을 DCM 추출에 의해 제거하였다. 이어서, NaHCO₃ (2 당량)을 고체로서 첨가하여 pH 7.2-7.6 수용액을 갖는 혼합물을 수득하였다. TBME를 사용하여 BnOH 및 미량의 불순물을 추가로 제거하였다. DCM을 사용하여 수성 혼합물로부터 ZI 생성물을 추출하였다. 습윤 생성물 DCM 용액을 DCM의 공비 증류에 이어서 활성탄 처리 및 연마 여과에 의해 건조시켰다. 생성물 여과물을 진공 하에 농축시키고, 무수 에탄올로 채이싱하여 잔류 DCM을 제거하였다. 최종 ZI는 후속 결정화를 위해 무수 에탄올로 대략 20 중량%로 구성되었다. 전체 수율은 >98% AUC 순도로 84-89% (출발 물질로부터 보정되지 않음)로 추정되었다. 잔류 DCM은 <0.4%였고, KF는 <0.1%였고, 잔류 나트륨은 <250 ppm이었다. 이 과정은 ~50 g 규모로 입증되었다.

[0225]

[0226]



(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 ZI를 1:4 MeOH/EtOH (v/v, 7.32x (중량 기준)) 중에 용해시켰다. 1:4 MeOH/EtOH (v/v, ZI에 대해 0.25 당량) 중 인산 용액을 30℃에서 ZI 용액에 천천히 (양호하게 혼합하면서) 첨가하였다. 형태 I 시드 (2-3%)를 첨가하여 현탁액을 수득하였다. 이어서, 형태 I을 1:4 MeOH/EtOH (0.8 당량) 중 인산 용액을 천천히 (양호하게 혼합하면서) 투여함으로써 서서히 결정화하였다. 인산의 완전한 첨가 후, 배치를 30℃에서 최소 2시간 동안, 이어서 20℃에서 최소 2시간 동안 숙성시켰다. 최종 생성물을 질소 보호 하에 진공 하에 여과한 다음, 순수한 EtOH로 세척하였다. 습윤 생성물을 진공 하에 35-40℃에서 건조시키고, 이어서 케이크를 대기압에서 가습 N₂ (NMT 60%RH)로 컨디셔닝하여 형태 I 결정을 회백색 분말로서 수득하였다. 전체 수율은 >99% AUC 생성물 순도로 85-90%였다. 칼 피셔 적정에 의해 결정 시 생성물 중 잔류 EtOH는 <0.5 중량% (명세: NMT 0.5 중량%)였고, 물 함량은 ~3% (가습 후 목표 3±0.5 중량%)였다. 이 과정은 40-50 g 규모로 입증되었고 1.5 kg 배치에 적용되었다.

[0227]

실시예 5. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산으로부터의 형태 II의 제조

[0228]

(S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 무정형 유리형태 ~20 mg을 푸마르산 4.7 mg와 혼합하고, 아세톤/H₂O (19:1, v:v) 중에서 및 온도 사이클링 (0.05℃/분으로 50℃에서 5℃, 이어서 0.375℃/분으로 5℃에서 50℃, 3회 사이클) 하에 슬러리화함으로써 형태 II를 제조하였다. 생성물을 XRPD에 의해 분석하였다. 2.5 mL 아세톤/H₂O (19:1, v:v) 중 및 온도 사이클링 (0.05℃/분으로 50℃에서 5℃, 이어서 0.375℃/분으로 5℃에서 50℃, 3회 사이클) 하의 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 무정형 유리형태 101.9 mg 및 푸마르산 11.7 mg의 슬러리화를 통해 형태 II를 100 mg 규모로 재-제조하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다. 20 mg 규모 및 100 mg 규모로 제조된 형태 II의 XRPD 패턴은 도 2a에 제시된다. 100 mg 규모로 제조된 형태 II의 TGA 및 DSC 그래프는 도 2b에 제시된다. TGA 및 DSC

그래프는 125°C까지 13.02%의 중량 손실을 나타냈고, 95.4°C에서의 1개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O) 데이터는 API:푸마르산의 몰비가 1:0.6임을 나타냈고, 1.9% 중량 백분율의 잔류 아세트산이 관찰되었다.

[0229] 형태 II에 대해 가열 실험을 수행하였고, XRPD에 의해 결정 시 샘플을 150°C로 가열한 후에 무정형 샘플을 수득하였다. XRPD 결과는 도 2c에 제시된다.

[0230] 실시예 6. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산으로부터의 형태 III의 제조

[0231] 형태 III은 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 무정형 유리형태 ~20 mg을 1,5-나프탈렌디술폰산 16.9 mg와 혼합하고, EtOAc 중에서 실온에서 5일 동안 슬러리화함으로써 제조하였다. 생성물을 XRPD, DSC, TGA 및 ¹H NMR에 의해 분석하였다. 형태 III의 XRPD 패턴은 도 3a에 제시된다. 형태 III의 TGA 및 DSC 그래프는 도 3b에 제시된다. TGA 및 DSC 그래프는 150°C까지 11.11%의 중량 손실을 나타냈고, 103.4°C에서의 1개의 흡열 피크를 나타냈다. ¹H NMR (D₂O) 데이터는 API:산의 몰비가 1:1.1임을 나타냈고, 잔류 EtOAc의 신호는 관찰되지 않았다.

[0232] 실시예 7. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산으로부터의 형태 IV의 제조

[0233] (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산 100 mg 및 인산 (1:1 몰비) 20 mg을 3.3 ml iPA 및 4.0 ml MeOH의 용액 중에 용해시켰다. 투명한 용액을 50°C에서 증발되도록 하고, 결정질 고체를 수득하였다. PXRD를 벌크 고체 상에서 수집하고, 일부 큰 플레이트를 단리하여 단결정 X선 결정학적 연구에 사용하였다.

[0234] Cu 방사선 ($\lambda = 1.54178 \text{ \AA}$)에 대한 고휘도 I μ S 3.0 마이크로포커스 (50 kV x 1 mA) 및 우수한 속도, 감도 및 정확도의 광자 II 전하-적분 픽셀 어레이 검출기가 장착된 브루커 D8 퀘스트 단일-결정 X선 회절계를 결정의 스크리닝/평가 및 회절 데이터 수집에 사용하였다. X선 회절 데이터를 173K에서 냉각된 결정으로 수집하였다. 이 데이터셋을 사용하여 해석된 결정 구조는 (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 모노-포스페이트 염, 및 염:iPA:물 = 2:1:1 (몰비)인 iPA 및 물의 혼합 용매화물이었다. 결정 구조로부터 생성된 모의 XRPD 패턴은 벌크의 패턴과 매칭되었으며, 이는 벌크 고체 및 단결정이 동일한 결정 구조를 갖는다는 것을 나타낸다. 실험 및 모의 XRPD 패턴은 도 4에 제시된다.

[0235] 결정 데이터는 표 6에 제공된다.

[0236] 표 6.

화학식	C _{28.50} H ₄₄ N ₆ O ₈ P	
화학식량	629.66 g/mol	
온도	173(2) K	
파장	1.54178 Å	
결정 크기	0.020 x 0.080 x 0.100 mm	
결정 습성	투명 무색 작은 플레이트	
결정계	단사정계	
공간군	P 1 21 1	
단위 셀 치수	a = 8.4932(3) Å	$\alpha = 90^\circ$
	b = 16.9945(7) Å	$\beta = 92.746(2)^\circ$
	c = 21.3671(7) Å	$\gamma = 90^\circ$
부피	3080.5(2) Å ³	
Z	4	
밀도 (계산치)	1.358 g/cm ³	
흡수 계수	1.291 mm ⁻¹	
F(000)	1344	

[0237]

[0238] 실시예 8. 용해도 연구

[0239] (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산의 대략적 용해도를 실온에서 결정하였다. 대략 2 mg의 고체를 3-mL 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 상이한 용매를, 고체가 용해되거나 또는 1 mL의 총 부피에 도달할 때까지 바이알에 단계적으로 첨가하고 (각각의 단계에 대해 50-50-200-700 μ L) 교반하였다. 용해도 결과는 표 7A에 제공된다.

[0240] 표 7A

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
MeOH	S>52.0	MTBE	S<2.0
EtOH	S>44.0	THF	S>32.0
IPA	S>48.0	2-MeTHF	6.3<S<19.0
아세톤	6.3<S<19.0	CPME	2.6<S<8.7
MEK	22.0<S<44.0	ACN	1.9<S<6.3
MIBK	2.5<S<8.3	n-헵탄	S<2.2
EtOAc	2.1<S<7.0	톨루엔	1.9<S<6.3
IPAc	2.3<S<7.7	H ₂ O	6.0<S<18.0
DMSO	S>42.0	DCM	S>38.0
아니솔	16.0<S<32.0	1,4-디옥산	S>42.0

[0241]

[0242] 형태 I의 대략적인 용해도를 실온에서 결정하였다. 대략 2 mg의 고체를 3-mL 유리 바이알에 첨가하였다. 이어서, 상이한 용매를, 고체가 용해되거나 또는 1 mL의 총 부피에 도달할 때까지 바이알에 단계적으로 첨가하였다 (각각의 단계에 대해 50-50-200-700 μ L). 용해도 결과는 표 7B에 제공된다.

[0243] 표 7B

용매	용해도 (mg/mL)	용매	용해도 (mg/mL)
MeOH	S>52.0	MTBE	S<2.1
EtOH	2.3<S<7.7	THF	S<1.6
IPA	S<2.2	2-MeTHF	S<2.1
아세톤	S<1.9	CPME	S<1.9
MEK	S<2.4	ACN	S<1.6
MIBK	S<2.8	n-헵탄	S<2.1
EtOAc	S<1.7	톨루엔	S<2.2
IPAc	S<2.6	H ₂ O	S>56.0
DMSO	6.0<S<18.0	DCM	S<2.8
아니솔	1.6<S<5.3	1,4-디옥산	S<1.7

[0244]

[0245] 실시예 9. 다형체 연구

[0246] 역용매 첨가, RT/ 50°C/온도 사이클링에서의 슬러리화, 고체 증기 확산, 액체 증기 확산 및 저속 증발을 통해 형태 I에 대해 100종의 다형체 스크리닝 실험을 수행하였다.

[0247] 역용매 첨가: 형태 I 약 20 mg을 1 mL 용매 중에 용해시켰다. 용액을 PTFE 막 (기공 크기 0.45 μ M)을 사용하여 여과하여 투명한 용액을 취득한 다음, 자기적으로 교반 (~750 rpm)하고, 이어서 침전물이 나타나거나 또는 역용매의 총 부피가 5 mL에 도달할 때까지 역용매를 천천히 첨가하였다. 취득된 침전물을 XRPD 분석을 위해 단리하였다.

[0248] RT에서의 슬러리화: 형태 I 약 20 mg을 HPLC 바이알에서 상응하는 용매 1 mL 중에 현탁시켰다. 현탁액을 실온에서 약 7일 동안 자기적으로 교반 (~750 rpm)한 후, 잔류 고체를 XRPD 분석을 위해 단리하였다.

[0249] 50°C에서의 슬러리화: 형태 I 약 20 mg을 HPLC 바이알에서 상응하는 용매 1 mL 중에 현탁시켰다. 현탁액을 50°C에서 약 7일 동안 자기적으로 교반 (~750 rpm)한 후, 취득된 고체 형태는 형태 I이었다.

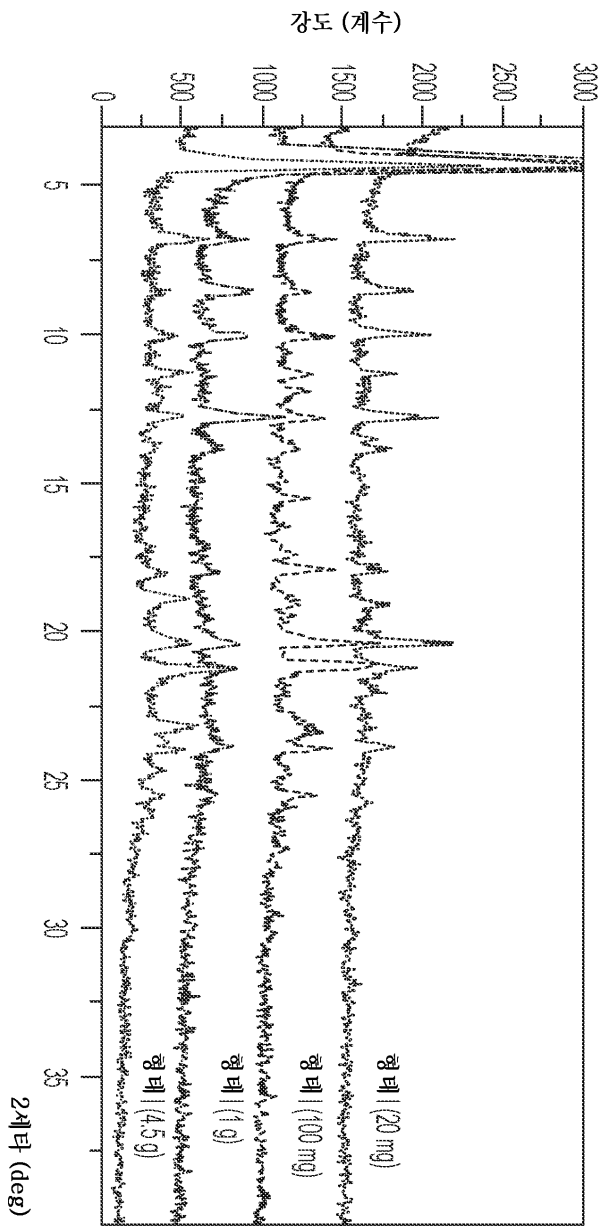
[0250] 액체 증기 확산: 형태 I 약 15 mg을 3 mL 바이알에서 적절한 용매 1 mL 중에 용해시켰다. 용액을 PTFE 막 (기

공 크기 0.45 μM)을 사용하여 또 다른 깨끗한 유리 바이알 내로 여과하여 투명한 용액을 수득하였다. 이어서, 투명한 용액이 든 유리 바이알을 상응하는 휘발성 역용매 4 mL가 든 20 mL 바이알에 넣었다. 20 mL 바이알을 마개로 밀봉하고, 유기 증기가 용액과 상호작용하기에 충분한 시간을 허용하면서 실온에서 유지하였다. 투명한 용액 또는 겔 샘플을 수득하였다.

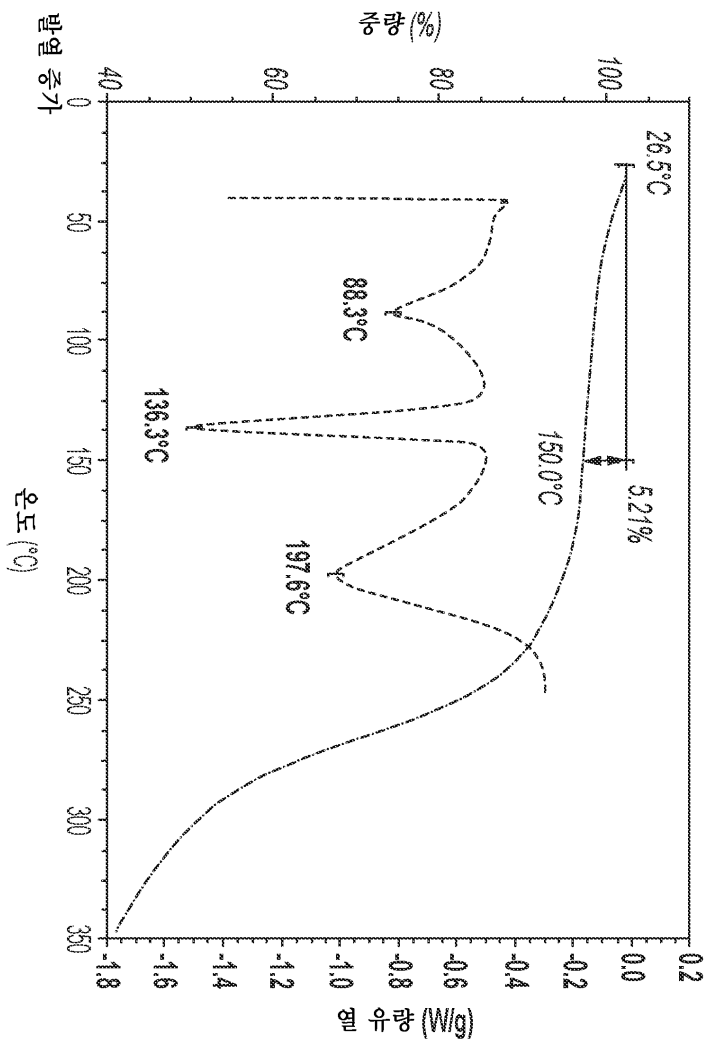
- [0251] 고체 증기 확산: 형태 I 약 15 mg을 3 mL 유리 바이알에 칭량하였다. 이어서, 3 mL 바이알을 상응하는 용매 4 mL과 함께 20 mL 바이알에 넣었다. 20 mL 바이알을 마개로 밀봉하고, 실온에서 유지하였다. 고체를 XRPD 분석을 위해 7일 후에 단리하였다.
- [0252] 온도 사이클링: 형태 I 약 20 mg을 HPLC 바이알에서 용매 1 mL 중에 현탁시켰다. 현탁액을 0.05°C/분으로 50°C에서 5°C로, 이어서 0.375°C/분으로 5°C에서 50°C로 자기적으로 교반 (~750 rpm)하고, 이를 3회 사이클 동안 반복하였다. 수득된 고체 형태는 무정형 및 형태 I이었다.
- [0253] 느린 증발: 형태 I 약 15 mg을 3 mL 유리 바이알에서 용매 1 mL 중에 용해시켰다. 모든 샘플을 PTFE 막 (기공 크기 0.45 μM)을 사용하여 여과하고, 여과물을 후속 단계에 사용하였다. 바이알을 파라필름® (여러 개의 핀 홀로 찌름)을 사용하여 밀봉하였다. 겔 샘플을 수득한 다음, 상응하는 용매를 첨가하고, 온도 사이클링으로 옮겼다.
- [0254] 가열 실험을 형태 I에 대해 수행하였다. 110°C로 가열한 후에 형태 I에 대해 형태 변화가 관찰되지 않았고, 150°C로 가열한 후에 무정형 샘플을 수득하였다.
- [0255] 실시예 9. 고체상 인테그린 $\alpha_v\beta_6$ 결합 검정
- [0256] 마이크로플레이트를 PBS (100 μL /웰 25°C, 밤새) 중 재조합 인간 인테그린 $\alpha_v\beta_6$ (2 $\mu\text{g}/\text{mL}$)로 코팅하였다. 코팅 용액을 제거하고, 세척 완충제 (0.05% 트윈 20; 0.5 mM MnCl_2 ; 1x TBS 중)로 세척하였다. 플레이트를 200 μL /웰의 차단 완충제 (1x TBS 중 1% BSA; 5% 수크로스; 0.5 mM MnCl_2)로 37°C에서 2시간 동안 차단하였다. 결합 완충제 (0.05% BSA; 2.5% 수크로스; 0.5 mM MnCl_2 ; 1x TBS 중) 중 시험 화합물 및 재조합 TGF β_1 LAP의 희석물 (0.67 $\mu\text{g}/\text{mL}$)을 첨가하였다. 플레이트를 25°C에서 2시간 동안 인큐베이션하고, 세척하고, 비오틴-항-hLAP와 함께 1시간 동안 인큐베이션하였다. 결합된 항체를 퍼옥시다제-접합된 스트렙타비딘에 의해 검출하였다. 시험 화합물에 대한 IC_{50} 값을 4-파라미터 로지스틱 회귀에 의해 계산하였다. (S)-4-((2-메톡시에틸)(4-(5,6,7,8-테트라히드로-1,8-나프티리딘-2-일)부틸)아미노)-2-(퀴나졸린-4-일아미노)부탄산에 대한 $\alpha_v\beta_6$ 인테그린 억제에 대해 수득된 IC_{50} 값은 <50 nM이었다.
- [0257] 전반에 걸쳐 모든 참고문헌, 예컨대 간행물, 특허, 특허 출원 및 공개된 특허 출원은 그 전문이 본원에 참조로 포함된다.
- [0258] 상기 발명은 이해의 명료함을 위해 예시로서 및 실시예에 의해 어느 정도 상세히 기재되었지만, 특정 부차적 변화 및 변형이 실시될 것임이 관련 기술분야의 통상의 기술자에게 명백하다. 따라서, 설명 및 실시예는 본 발명의 범위를 제한하는 것으로 해석되어서는 안된다.

도면

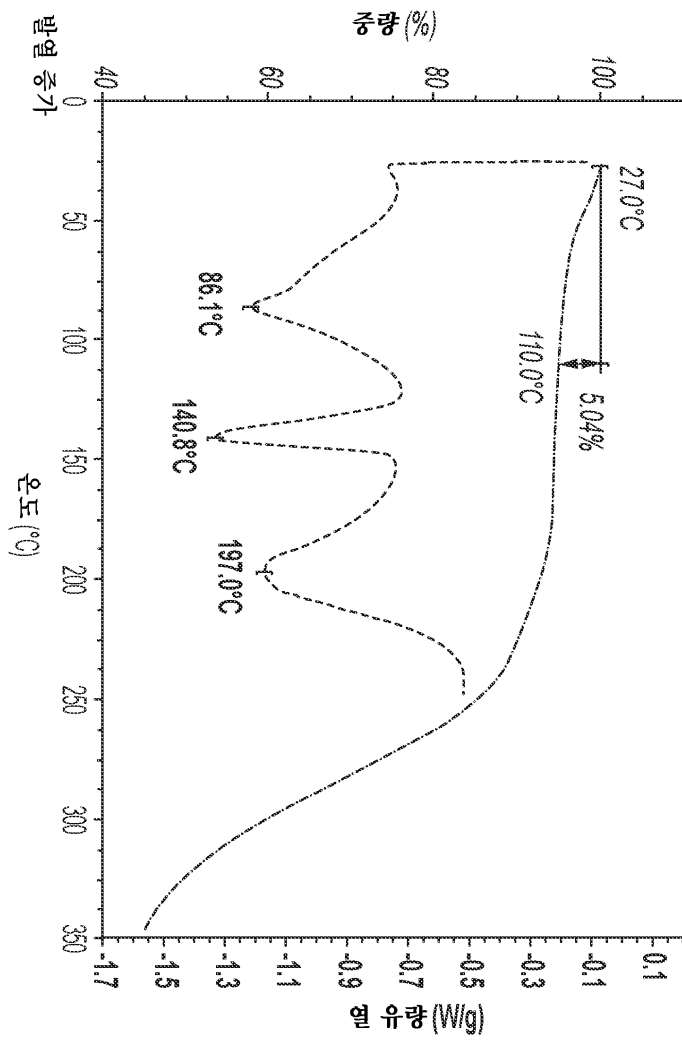
도면1a



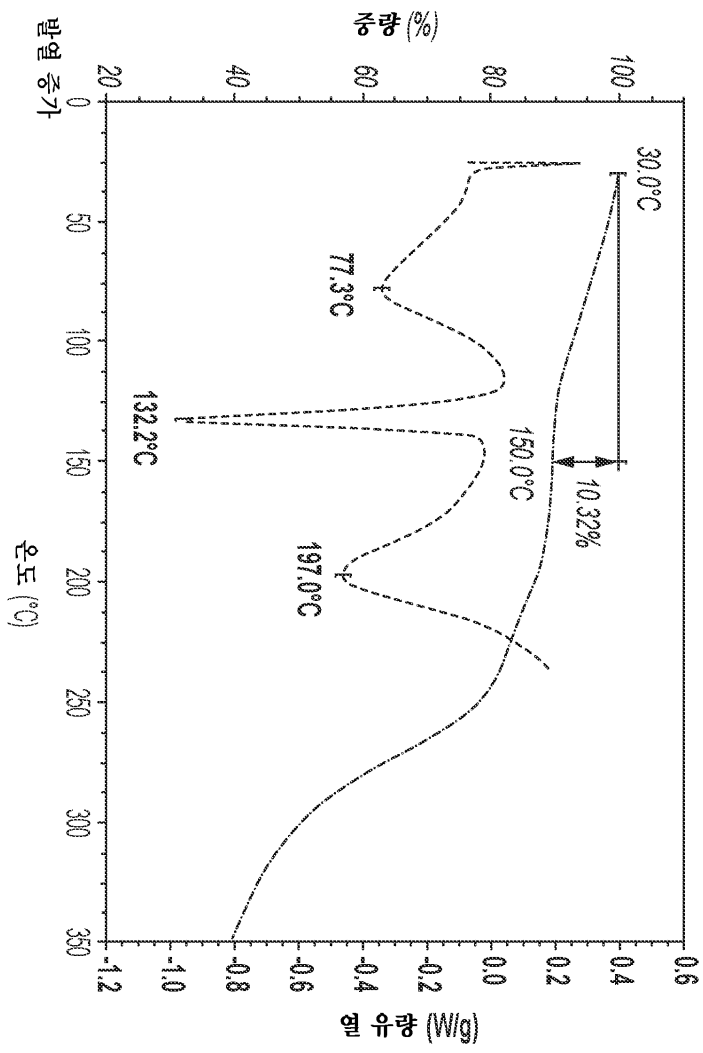
도면1b



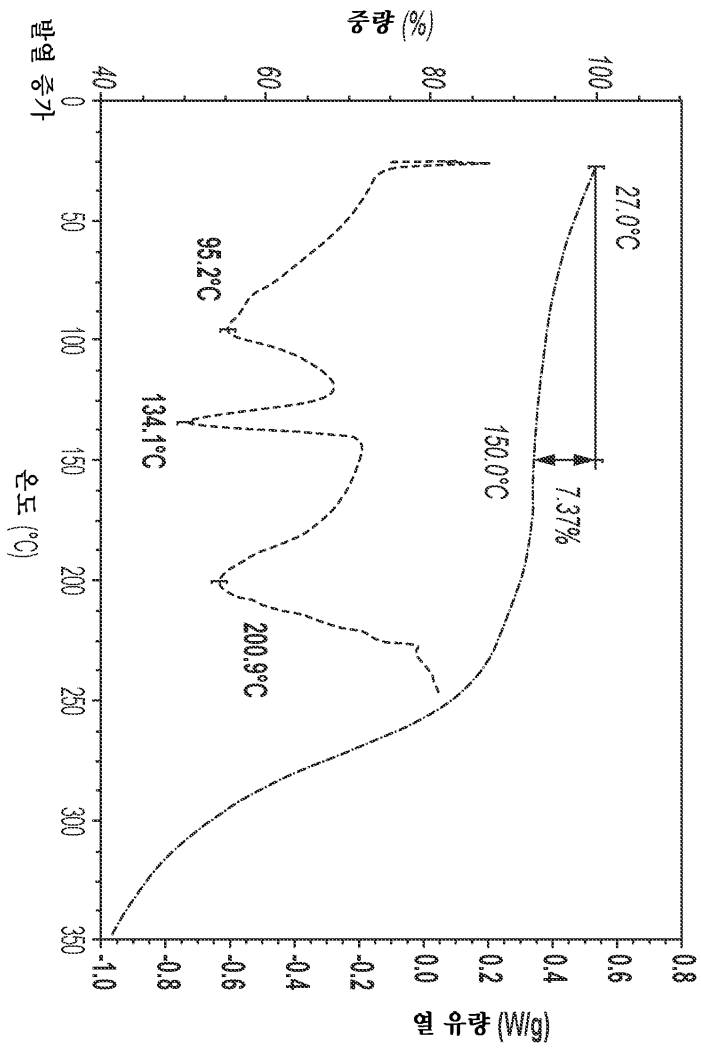
도면1c



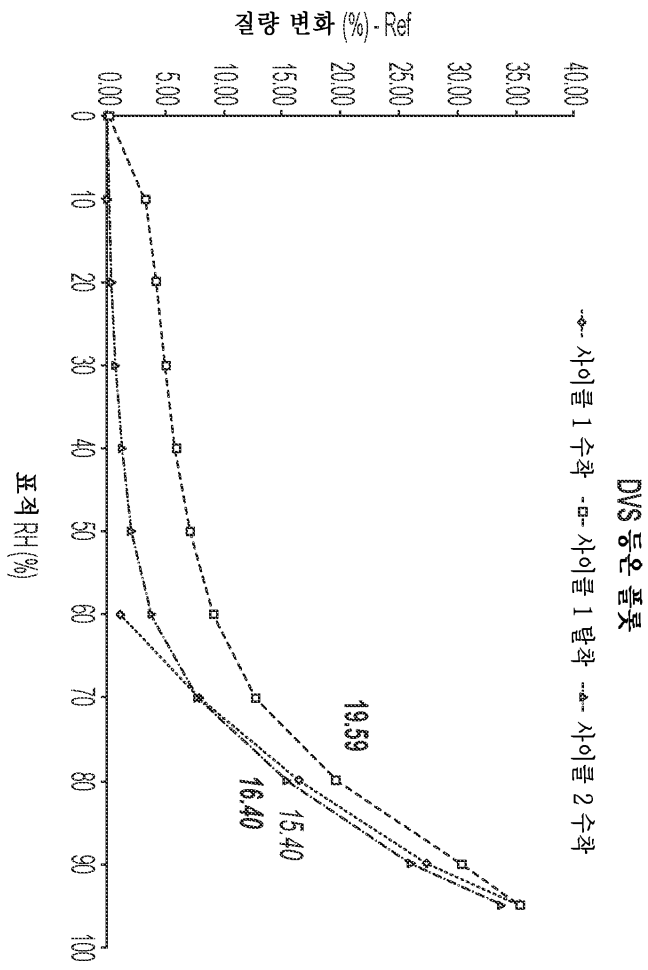
도면1d



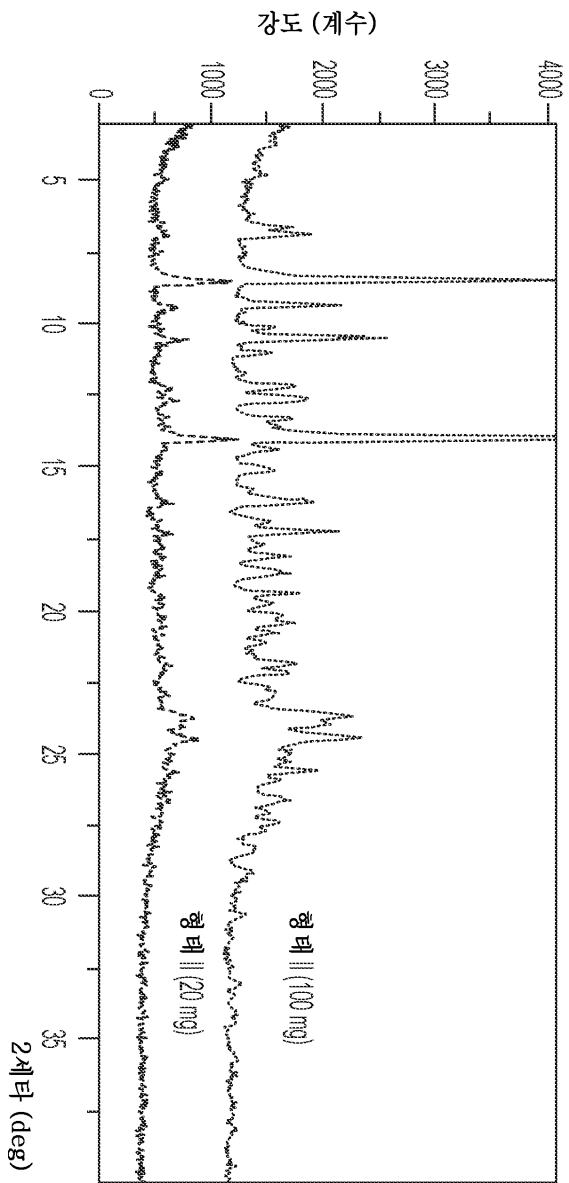
도면 1e



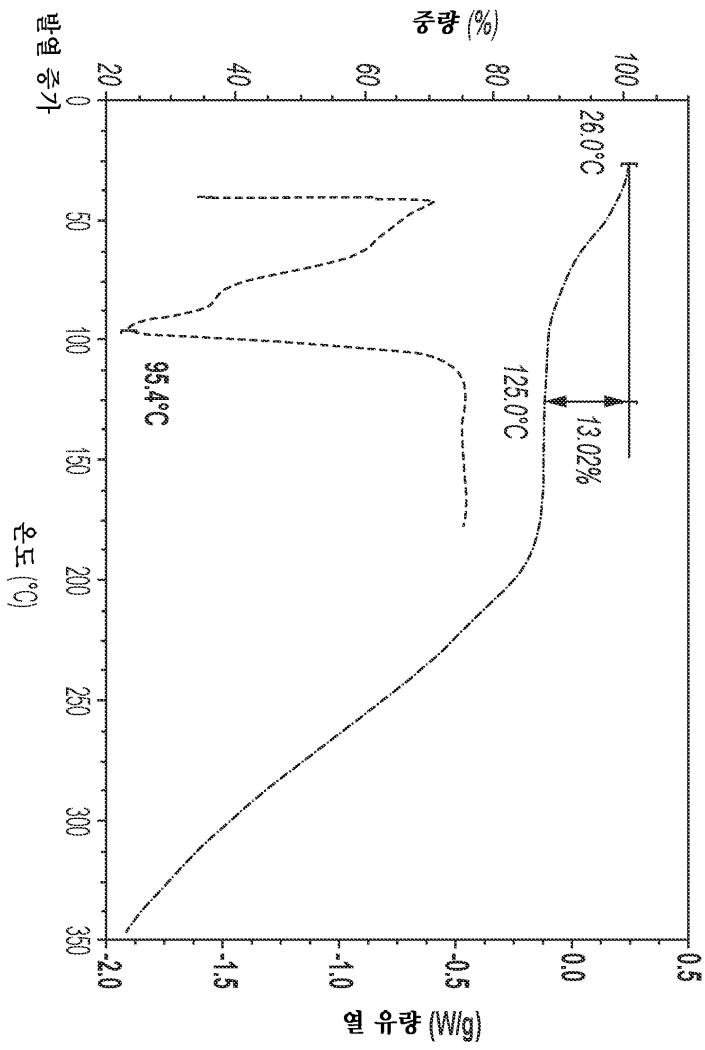
도면1f



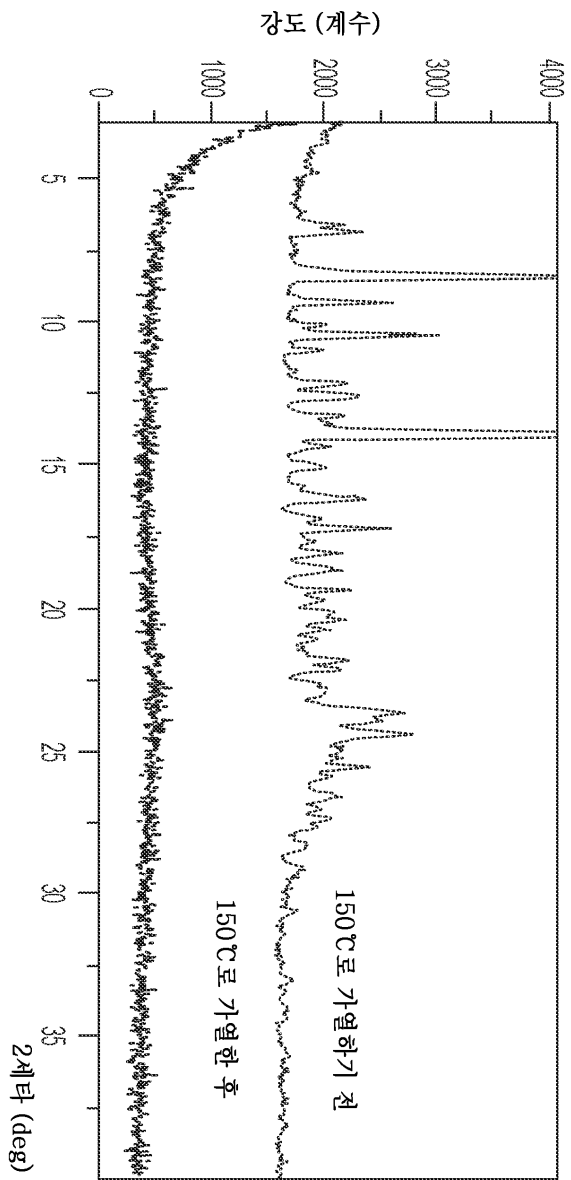
도면2a



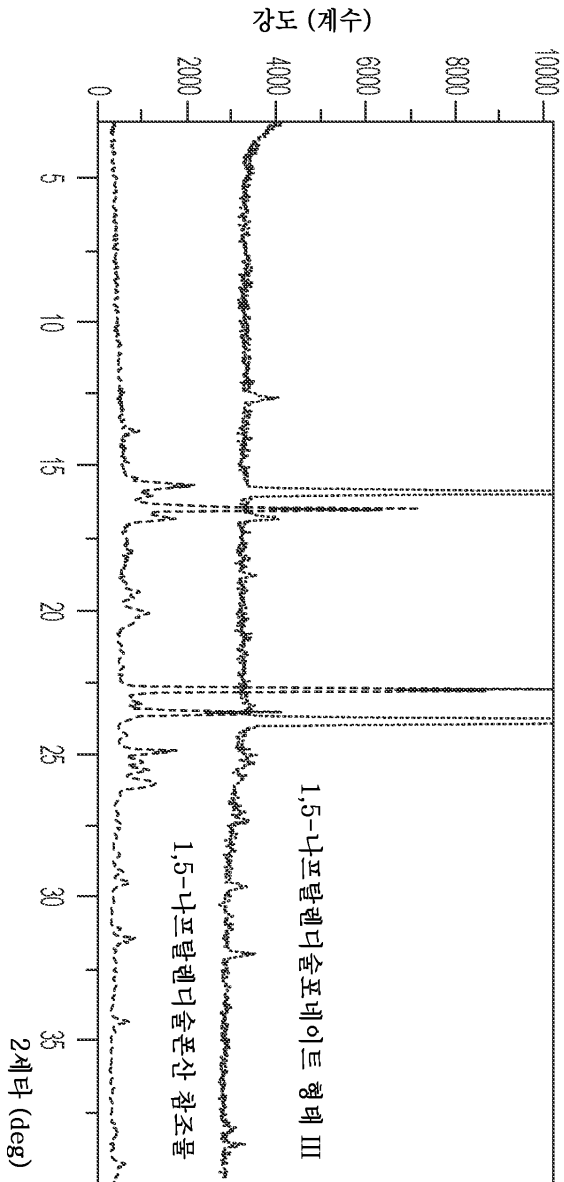
도면2b



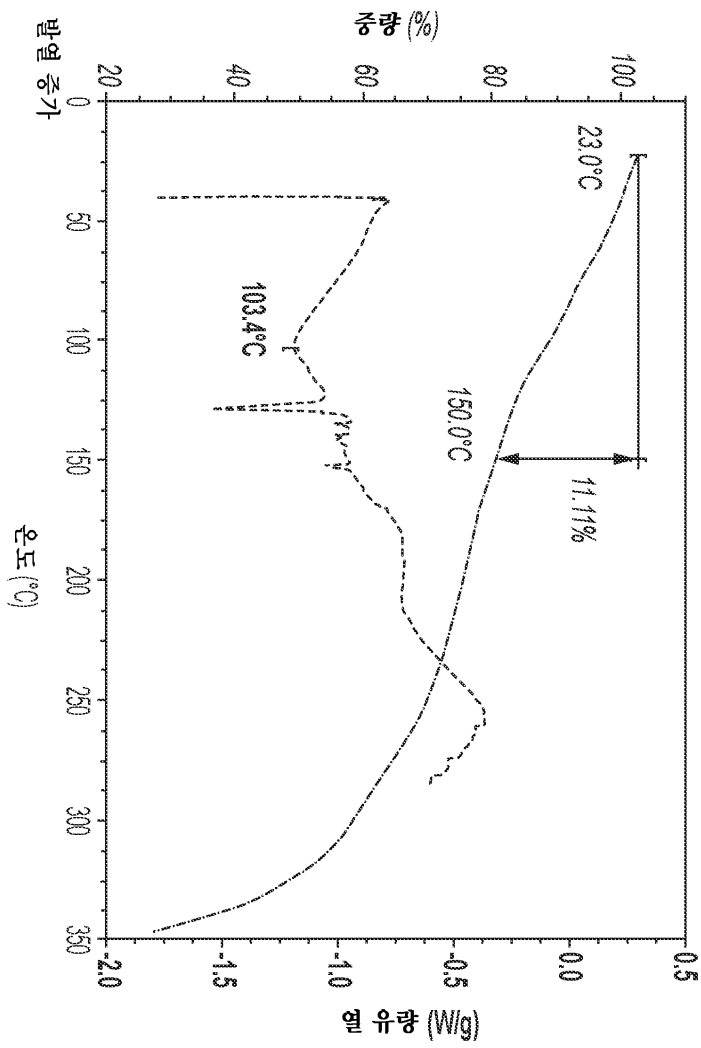
도면2c



도면3a



도면3b



도면4

